

22.0 人、ヨーロッパで 11.8 から 12.5 人と高く、日本を含む東南アジア及びアフリカで 3.5 人以下と低い¹⁾。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いる²⁾。我が国におけ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、1998 年では 5.8 人 (10 万対) と増加傾向にある。このような近年の子宮体がん罹患率上昇の背景には、経済成長によりもたらされたライフスタイルの変化が強く関連している可能性があると考えられる。

子宮体がん罹患率増加の背景にあるリスク要因及び予防要因を特定することが急務であり、その要因を子宮体がん予防対策につなげる取り組みが望まれる。

東北大学病院では厚生労働省科学研究補助金のもとに、食品・化学物質安全総合研究事業の一環として 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もとに症例対照研究を実施している。2005 年 4 月からは、宮城県内の子宮体がん症例を効率よく収集するために宮城県立がんセンターが研究協力施設として認可されている。アンケートの対象者は、症例としては、宮城県内の上記 2 つの施設で子宮体がんと診断され、子宮全摘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 歳未満の女性であり、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) している。これらの条件を満たした症例 96 例及び対照 192 名に対して基本特性、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ところ、嗜好品として広く嗜まれるコーヒーの摂取頻度が多くなる程、類内膜腺がん発症リスクが低下する傾向が見られ、その傾向性にも有意な関連が示されるという興味深い結果が得られた³⁾。しかし、この研究結果は生殖殖関連項目及び代謝関連項目などの、類内膜腺がんの交絡因子の補正は行っていないため、それらを加味した更なる解析が必要であった。

これまでの研究報告において、子宮体がん発症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、メタボリック症候群 (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、母親の子宮体がん家族歴が挙げられている。また、子宮体がん発症リスクを低下させる要因として、多産、喫煙、経口避妊薬使用、植物エストロゲン摂取が挙げられている⁴⁾。

コーヒーには、植物エストロゲン物質 (Daidzein、Genistein、Formonon、Mat、Secois) が含まれている^{5)、6)} ので、子宮体がん発症リスクと関連があるかもしれないと考えられている。しかし、ヒトにおいてコーヒー摂取による癌化抑制効果のメカニズムについては未だ明らかではない。

コーヒー摂取と子宮体がん発症リスクとの関連について 6 件の先行研究が報告されている^{7)、8)、9)、10)、11)、12)}。このうち 1 件が前向きコホート研究デザインであり⁷⁾、他の 5 件が症例対照研究デザインである^{8)、9)、10)、11)、12)}。6 件の研究のうち、1 件の症例対照研究でコーヒー摂取と子宮

体がん発症リスクとの間で有意な負の関連があったと報告され⁸⁾、2件の症例対照研究では有意ではないが負の関連があったと報告され^{9), 10)}、さらに残りの3件では、両者の間に有意な関連は示されなかったと報告されている^{7), 11), 12)}。以上のように、コーヒー摂取と子宮体がん発症リスクに関するこれまでの研究は一致していない。

コーヒー摂取と子宮体がん発症リスクに関するこれまでの結果が一致していない理由として以下のことが考えられる。第1に子宮体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1つにまとめて扱っている点、第2に子宮体がん発症リスクと関連する生殖関連項目^{7), 9), 11)}、代謝関連項目(肥満・糖尿病既往歴)^{7), 11)}を考慮していなかった点、第3に2つの症例対照研究では子宮体がん以外の婦人科疾患患者を対照に選んでいるためにセレクションバイアスの影響を受けている点^{8), 11)}である。

本研究では、日本における症例対照研究デザインにて、コーヒー摂取と子宮体がんの主要な組織型であり、ホルモン(エストロゲン)依存性に発症すると考えられている類内膜腺がんに限定して、その発症リスクの関連を検討した。本研究は、一般住民を対照群として設定したうえで、先に述べた厚生労働省科学研究補助金のもとに行った食品・化学物質安全総合研究事業の一環研究³⁾を基に、生殖関連項目及び代謝関連項目を考慮した解析を行った。またアジア圏では本研究がコーヒー摂取と子宮体がん

発症リスクに関する最初の研究である。

研究目的

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念から何らかの子宮体がん関連因子を抽出する事が今後必要不可欠と考えられる。

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、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。

研究方法

症例及び対照の選択について

本研究は、ホルモン(エストロゲン)依存的に腫瘍形成に働く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及び居住地域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。

本研究では、東北大学病院において2002年11月から2005年11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4月から2005年11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、合計188例全員に対して研究対象としての適格性を検討した。これらの症例のうち以下の基準に該当する者を除外した。(1)80歳以上の者(N=6)、(2)宮城県外に居住する者

(N=2)、(3) 子宮体がん治療のために化学療法を受けた者 (N=1)、(4) 子宮内膜生検で類内膜腺がん以外の組織型と診断が確定された者 (N=25)。したがって、本研究対象に適格と判断された者は154例であった。彼ら全員に研究への参加を依頼し、同意した者139例について調査を実施した。その後、(1) 子宮摘出標本で類内膜腺がん以外の組織型であると診断が確定された者 (N=21)、(2) 宮城県外に引っ越した者 (N=2)、(3) 研究への参加後に離脱の意思を表明した者 (N=9) を除外して、最終的に107例が解析の対象者となった。

対照は、症例の研究への参加に同意が得られた時点から6ヶ月以内に、症例1例に対して対照2名が得られるまで収集された。

対照の選択は、宮城県内の2つの検診施設（東北公済病院健診センター、エスエスサーティー健診センター）で定期的な健康診断（血液、呼吸循環機能、消化器機能の医学的検査）やがん検診を目的に受診（人間ドック）した者のうち、特に自覚症状を有さず、過去に子宮体がんと診断されたことがない者の中から収集した。症例と年齢（±5歳）と居住地域（県北部地域、仙台市内、県南部地域）をマッチングした214名が解析の対象となった。

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、対照では健康診断・がん検診（人間ドック）受診時に熟練した看護師によって行われた。

調査項目について

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、婦人科医師、看護師、研究アシスタント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、慢性疾患既往歴（高血圧、糖尿病、がん）、生殖関連項目として、初潮年齢、月経歴、閉経年齢、妊娠歴、妊娠回数、出産歴、出産回数、経口避妊薬使用歴、経口避妊薬使用期間、婚姻歴、母乳授乳歴が含まれている。生活習慣として、喫煙習慣（喫煙本数、喫煙開始年齢、喫煙中止年齢）等の約50項目の質問が含まれている。食物摂取頻度調査票については、下記に詳細を示す。

食物摂取頻度調査票について

コーヒー摂取に関する項目は、「飲まない（週1回未満）」「週1-2回」「週3-4回」「週5-6回」「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。本食物摂取頻度調査票は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及び摂取量を評価する

ものである。食生活については、思い出し記憶の限界及び子宮体がん罹患する以前の食生活を反映させるという点をふまえ、約 5 年前の食生活について尋ねる形式としている。本調査票の信頼性及び妥当性に関する調査は既に行われている¹³⁾。

統計解析について

コーヒー摂取頻度について、本解析対象者数が均等になるよう 3 群に分類した。まず、コーヒー摂取頻度と類内膜腺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。

コーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクの関連に関する解析は、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。共変量としては Body Mass Index (BMI)、喫煙習慣、アルコール摂取量、教育歴、高血圧・糖尿病既往歴とした。さらに、上記の共変量に加え、生殖関連項目 (初経年齢、妊娠回数、出産回数、経口避妊薬使用歴、配偶者の有無、閉経の有無、母乳授乳歴) を共変量に加えた解析も合わせて行った。傾向性を示す P 値の解析は、9 つの摂取頻度の少ない回答から順に、「1: 飲まない

(週 1 回未満)」から「9: 毎日 10 杯以上」までをスコア化し連続変量として扱った。P 値は両側検定により行い、有意水準は $P < 0.05$ とした。

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

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

研究結果

本解析対象の症例群と対照群の研究登録時の平均年齢 (\pm 標準偏差) は、症例群で 54.8 歳 (± 10.3 歳)、対照群で 53.6 歳 (± 9.2 歳) であった ($P=0.29$)。また、症例群は対照群に比して、肥満者 ($\text{BMI} \geq 23.0$) の割合が有意に多く ($P < 0.001$)、低学歴者、高血圧及び糖尿病既往者の割合が多かった (それぞれ、 $P < 0.001$, $P=0.002$, $P < 0.001$)。生殖関連

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

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

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

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

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

考察

本研究は、日本人を対象にコーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクの関連を症例対照研究デザインにて検討したものである。その結果、コーヒー摂取

頻度が増すほど類内膜腺がん発症リスクが有意に低下を示すという量－反応関係が示された。

コーヒー摂取と子宮体がん発症リスクの関連を検討した 6 つの先行研究の詳細を示す。Stensvoldら (1994 年) は、前向きコホート研究を行い、コーヒー摂取頻度が 1 日 2 杯未満の群 (基準) に比し、1 日 7 杯以上の群で相対危険度は 0.8 であり、有意なリスク低下を示さなかった⁷⁾。Petridouら (2002 年) は、84 例の子宮体がん症例と、84 例の婦人科入院者を対照とした症例対照研究を行った。コーヒー摂取無し群を基準とした時、4 杯/週以上の摂取群のオッズ比は 0.39 であり有意なリスク低下を示した⁸⁾。Terryら (2002 年) 及び Jainら (2000 年) の症例対照研究は、コーヒー最小摂取群に比し、最大摂取群のオッズ比は、それぞれ 0.7、0.68 であり、有意ではないがリスクの低下する傾向を示した^{9)、10)}。Leviら (1993 年) 及び Goodmanら (1997 年) の症例対照研究は、コーヒー摂取量と子宮体がん発症リスクとの間に有意な関連を示さなかった^{11)、12)}。本研究では、日本人を対象にコーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクの関連を症例対照研究デザインにて検討し、コーヒー最小摂取群に比し最大摂取群オッズ比は 0.5 と有意なリスク低下を示し、また量－反応関係が示された (P trend=0.035)。

本研究の長所として以下の 3 点が挙げられる。第 1 に先行研究では子宮体がんの全ての組織型を 1 つにまとめて扱っていたのに対して、本研究では子宮体がんの中でもホルモン (エストロゲン) 依

存性に発症すると考えられている類内膜腺がんと病理組織学的に診断された者のみを症例とした事である。全子宮体がんのうち約 80%を占める類内膜腺がんは、ホルモン依存的に腫瘍形成に働くことが報告されている⁴⁾。コーヒーは植物エストロゲン成分を含む^{5)、6)}事が知られているので類内膜腺がん発症リスクに影響を及ぼす可能性がある。先行研究とは異なり本研究は、ホルモン依存性を示す類内膜腺がんのみを解析対象としており、その結果、コーヒー摂取頻度が増すほど類内膜腺がん発症リスクが有意に低下を示すといった量－反応関係が示された可能性がある。

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

取による類内膜腺がん発症リスクは有意に低下を示した。

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

本研究の限界として以下の3点が考えられる。第1に症例対照研究デザインであるため、コーヒー摂取に関する記憶の間違いあるいはリコールバイアスが生じている可能性がある。第2に本研究では子宮体がんの中でも主要な組織である類内膜腺がんと診断された者のみを症例としたため、それ以外の組織型の者に対して本研究結果は一般化出来ない。

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

本研究において注目すべきは、閉経

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

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

結論

本研究では、日本人を対象にした症例対照研究デザインにて、コーヒー摂取

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

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

引用文献

- 1) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P : Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74-108
- 2) National Cancer Institute: A Snapshot of Endometrial Cancer. <http://planning.cancer.gov/disease/snapshts.shtml> (home page), 2002
- 3) Koizumi T, Nagase S, Yaegashi, N: 厚生労働科学研究研究費補助金化学物質リスク研究事業: 栄養素と子宮体がん発症リスクに関する症例対照研究分担研究報告書. 2006; Mar: 17-27
- 4) Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I : Endometrial cancer. *Lancet.* 2005; 366: 491-505
- 5) Mazur W : Phytoestrogen content in foods. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998; 12: 729-742
- 6) Boker LK, Van der Schouw YT, De Kleijn MJ, Jacques PF, Grobbee DE, Peeters PH : Intake of dietary phytoestrogens by Dutch women. *J Nutr.* 2002; 132: 1319-1328
- 7) Stensvold I, Jacobsen BK : Coffee and cancer: a prospective study of 43,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control.* 1994; 5: 401-408
- 8) Petridou E, Koukoulomatis P, Dessypris N, Karalis D, Michalas S, Trichopoulos D : Why is endometrial cancer less common in Greece than in other European Union countries? *Eur J Cancer Prev.* 2002; 11: 427-432
- 9) Terry P, Vainio H, Wolk A, Weiderpass E: Dietary factors in relation to endometrial cancer: a nationwide case-control study in Sweden. *Nutr Cancer.* 2002; 42: 25-32
- 10) Jain MG, Howe GR, Rohan TE : Nutritional factors and endometrial cancer in Ontario, Canada. *Cancer Control.* 2000; 7: 288-296
- 11) Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C : Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer.* 1993; 71: 3575-3581
- 12) Goodman MT, Hankin JH, Wilkens

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

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

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

(表1 つづき)

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

BMI:body mass index

表 2. コーヒー摂取頻度による類内膜腺がんのオッズ比 (3分位)

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

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

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

表3. コーヒー摂取頻度による類内膜腺がんのオッズ比 (4分位)

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

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

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

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

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

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

付録 1 WHO histological classification of tumours of the uterine corpus

Endometrial carcinoma

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

Variant with squamous differentiation

Villoglandular variant

Secretory variant

Ciliated cell variant

Mucinous adenocarcinoma (1%)

Serous adenocarcinoma (<10%)

Clear cell adenocarcinoma (4%)

Mixed cell adenocarcinoma (10%)

Squamous cell carcinoma (<1%)

Transitional cell carcinoma

Small cell carcinoma

Undifferentiated carcinoma

Others

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)子宮内膜がんと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、過去にがんを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) と居住地域 (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を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。

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($P\text{ trend}=0.017$)。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($P\text{ trend}=0.036$)(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($P\text{ trend}=0.036$)。

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/m^2)(<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らは対照を外来患者としており、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。