

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 ryohou. *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/m²)			
<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/m^2 (<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-1 cup/day, or 2 cups/day or more).

Table 3. Multivariate odds ratio (OR) of EEA, 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)	1.00 (referent)	1.36 (0.53 - 3.54)	0.67 (0.26 - 1.73)	0.34 (0.10 - 1.14)	0.15
≥55 (82/139)	1.00 (referent)	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)	1.00 (referent)	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)	1.00 (referent)	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)	1.00 (referent)	1.49 (0.66 - 3.34)	0.78 (0.36 - 1.72)	0.46 (0.18 - 1.13)	0.17
≥25.0 (73/53)	1.00 (referent)	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)	1.00 (referent)	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)	1.00 (referent)	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)	1.00 (referent)	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)	1.00 (referent)	1.07 (0.40 - 2.86)	0.85 (0.31 - 2.33)	0.62 (0.21 - 1.80)	0.37
≥3 (61/128)	1.00 (referent)	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)	1.00 (referent)	1.01 (0.53 - 1.94)	0.85 (0.45 - 1.61)	0.46 (0.23 - 0.93)	0.07
Ever users (7/20)	1.00 (referent)	Not applicable	Not applicable	Not applicable	0.98
Age at menarche					
<13 (100/179)	1.00 (referent)	0.85 (0.39 - 1.86)	0.63 (0.30 - 1.36)	0.67 (0.29 - 1.58)	0.26
≥13 (51/103)	1.00 (referent)	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)	1.00 (referent)	0.59 (0.17 - 2.05)	0.53 (0.16 - 1.75)	0.49 (0.12 - 2.03)	0.20
Postmenopause (102/183)	1.00 (referent)	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)	1.00 (referent)	0.95 (0.50 - 1.81)	0.75 (0.40 - 1.42)	0.40 (0.19 - 0.82)	0.030
Presence (21/6)	1.00 (referent)	Not applicable	Not applicable	Not applicable	0.99
Frequency of coffee consumption					
4 times/week or less (67/77)	1.00 (referent)	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)	1.00 (referent)	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)	1.00 (referent)	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)	1.00 (referent)	1.13 (0.41 - 3.14)	1.42 (0.54 - 3.74)	0.16 (0.04 - 0.59)	0.11
≥1451.27 (84/135)	1.00 (referent)	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質血症、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

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

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 L. 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)	22.28 (2.17 - 230.00)
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 (premenopausal or postmenopausal), 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	55	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(-)	36	47	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 (premenopaus or postmenopaus), 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).

肥満と子宮体がん、卵巣がん、乳がん罹患リスクとの関連

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

研究要旨

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

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

これまでの疫学研究では、これら女性がんのリスク因子として、肥満、生殖要因、家族歴などが明らかにされ、さらに、閉経や年齢によってリスク因子が異なることも示唆されてきた。このうち、肥満は、もともと修飾が容易なリスク因子であり、近

年の急激な罹患率変化の背景にも、集団レベルでの肥満度の分布変化や肥満に関連したライフスタイルの変化があると考えられる。本研究では、肥満に着目して部位別リスク因子評価を行い、次の2点を明らかにすることを目的とした。がんの一次予防という観点からも、肥満と女性がん罹患リスクとの関連を明らかにすることは非常に重要である。

- (1) 日本では、子宮体がん、卵巣がんに関する研究が少ない。本研究は、これらの部位のリスク要因に関する新たな知見を与える可能性がある。
- (2) 肥満度と子宮体がん、卵巣がん、乳がん罹患リスクとの関連を同時に評価し、関連の大きさを比較する。また、閉経や年齢によって関連の大きさが異なるかどうかを明らかにする。これらの

結果をもとに、肥満と女性がん発生メカニズムとの関連、特にホルモンの影響を考える。

B. 研究方法

1)対象の選定と方法

本研究の対象は、宮城県立がんセンターにおける1997年1月から2003年12月末までの入院症例から選定された。この期間内の30歳以上がん罹患症例(子宮体がん103名、卵巣がん141名、乳がん485名)を症例、がん以外の患者2016名を対照として症例対照研究をおこなった。

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

なお、本研究は、宮城県立がんセンター倫理委員会の承認を得ている。

2)解析方法

解析に先立ち、症例と対照の数、年齢、来院経路などを分類した。

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

C. 研究結果

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

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

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

D. 考察

日本人におけるホルモン関連女性がんについての比較症例対照研究は、過去にHirose²⁾らが行なっている。Hiroseらは、乳がんと子宮体がんではBMIが増加するほどリスクの上昇がみられると報告しており、我々の結果とほぼ一致していた。また、閉経後に限ったリスク因子評価は、欧米の研究を含めてこれまで数多く行なわれており^{3)~6)}、肥満が閉経後乳がんや子宮体がん罹患リスク上昇と関連のあることが示されてきた。本研究でも、50歳

以上に限った解析で同様の結果が得られ、閉経後の肥満が子宮体がん、乳がん罹患リスクと関連があることが示唆された。これまで、日本人での子宮体がんリスク因子に関する報告は少なく、本研究結果は、女性がんの研究への新たな糸口を与えるものと思われる。肥満は修飾可能な要因であり、適正体重の維持が、子宮体がん、乳がんの一次予防策となる可能性もある。

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

肥満による子宮体がんや乳がん罹患リスク上昇のメカニズムとして、一般に、エストロゲン代謝の変化、脂肪細胞でのアロマターゼによるアアンドロステンジオンからエストロンへの転換の増加、肥満による性ホルモン結合グロブリン濃度の低下などによる unopposed estrogen への曝露が増加するなどが考えられている¹⁰⁾。また、近年、肥満に関する新たな生体指標(バイオマーカー)として、Insulin-like growth factors (IGF)や Adiponectin といった生体内で産生されるホルモンが注目されている^{11,12)}。Petridou¹³⁾らは、BMI と脂肪細胞から分泌される Adiponectin とは負の関連が見られたと報告し、Soliman¹⁴⁾らは、子宮体がんの症例群では平均年齢、BMI が高く、さらに子宮体がん罹患リスクとの関連は、血清中 Adiponectin の低い群と中間の群で有意に高くなっていると報告している。また、IGF と子宮体がん罹患リスクに関しては、Augustin¹⁵⁾らが、60 歳以上の肥満女性 (BMI $\geq 26\text{kg/m}^2$) では、血清中

IGFBP-1 の量が多くなるほどより関連が強いと報告している。今後、日本人における肥満と子宮体がん、乳がん罹患との関連のメカニズムを解明するためには、これら生体指標(バイオマーカー)を含めた信頼性の高い疫学研究を行う必要がある。

E. 結論

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

参考文献

- 1) The Japan Cancer Surveillance Research Group, Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2000: estimates based on data from 11 Population-based cancer registries. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 36: 668-675, 2006.
- 2) Hirose K, Tajima K, Hamajima N, Kuroishi T, Kuzuya K, Miura S, Tokudome S. Comparative case-referent study of risk factors among hormone-related female cancers in Japan. *Jpn J Cancer Res.* 1999 Mar;90(3):255-61.
- 3) Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Wicklund-Glynn A, Aune M, Atuma S, Persson I. Organochlorines and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2000; 9:487-93.

- 4) Zhu K, Caulfield J, Hunter S, Roland CL, Payne-Wilks K, Texter L. Body mass index and breast cancer risk in African American women. *Ann Epidemiol.* 2005 Feb;15(2):123-8
- 5) Li CI, Malone KE, Daling JR. Interactions between body mass index and hormone therapy and postmenopausal breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control.* 2006 Jun;17(5):695-703.
- 6) Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM, Newcomb PA. Weight change and risk of endometrial cancer. *Int J Epidemiol.* 2006 Feb;35(1):166-8.
- 7) Rossing MA, Tang MT, Flagg EW, Weiss LK, Wicklund KG, Weiss NS. Body size and risk of epithelial ovarian cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 2006 Jun;17(5):713-20.
- 8) Peterson NB, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Chen Z, Gebretsadik T, Hampton JM, Stampfer MJ, Willett WC, Egan KM. Relation of anthropometric measurements to ovarian cancer risk in a population-based case-control study (United States). *Cancer Causes Control.* 2006 May;17(4):459-67.
- 9) Beehler GP, Sekhon M, Baker JA, Teter BE, McCann SE, Rodabaugh KJ, Moysich KB. Risk of ovarian cancer associated with BMI varies by menopausal status. *J Nutr.* 2006 Nov;136(11):2881-6.
- 10) Burke TW, Tortolero-Luna G, Malpica A, Baker VV, Whittaker L, Johnson E, Follen Mitchell M. Endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1996 Jun;23(2):411-56.
- 11) Lacey JV Jr, Potischman N, Madigan MP, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lurain JR, Fillmore CM, Sherman ME, Brinton LA. Insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding proteins, and endometrial cancer in postmenopausal women: results from a U.S. case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Apr;13(4):607-12.
- 12) Weiderpass E, Brisman K, Bellocco R, Vainio H, Kaaks R. Serum levels of insulin-like growth factor-I, IGF-binding protein 1 and 3, and insulin and endometrial cancer risk. *Br J Cancer.* 2003 Nov 3;89(9):1697-704.
- 13) Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, Koukoulomatis P, Addy C, Voulgaris Z, Chrousos G, Trichopoulos D. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar;88(3):993-7.
- 14) Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, Gershenson DM, Lu KH. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer.* 2006 Jun 1;106(11):2376-81.
- 15) Augustin LS, Dal Maso L, Franceschi S, Talamini R, Kendall CW, Jenkins DJ, Vidgen E, La Vecchia C. Association between components of the insulin-like growth factor system and endometrial cancer risk. *Oncology.* 2004;67(1):54-9.