

平成 21 年 3 月

鈴木康江 学位論文審査要旨

主 査 黒 澤 洋 一
副主査 福 本 宗 嗣
同 岸 本 拓 治

主論文

乳がんの罹患要因に関するコホート研究

(著者：鈴木康江、岡本幹三、尾崎米厚、田原文、岸本拓治)

平成21年 米子医学雑誌 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

乳がんの罹患要因に関するコホート研究

乳がんは多くの国々で女性がん年齢調整罹患率の第一位を占めており、本邦でも乳がんは著しい増加傾向にあり、乳がんの罹患要因を明らかにし、予防することが緊要な課題となっている。乳がんの罹患要因としては肥満が注目されているが、血清脂質と乳がんとの関係についてはまだ明確ではなく、本邦での報告はない。そこで、肥満や血清脂質などが乳がんのリスクにどのような影響を与えているのか、明らかにすることを目的に、基本健診データから得られる各種健康指標及び地域がん登録データを活用して、後ろ向きコホート研究を実施した。

方 法

1992年1月から2000年3月にかけて鳥取県の基本健診を初回受診した38,832人から、女性のみ25,784人を抽出し、そのうち、初回受診時にがん罹患していた者、初回受診後2年以内にごんに罹患した者の662人を前臨床期間による影響があるものとして除外した。観察期間を1992年1月1日から2004年12月31日とし、観察期間中に乳がん以外のがん罹患した者、データに欠損のあった者を除外し、20,005人を研究対象とした。初回の健診受診時の身長、体重、血圧値、喫煙習慣、飲酒習慣、総コレステロール値(TC)、中性脂肪値(TG)、高比重リポ蛋白コレステロール値(HDL-C)、低比重リポ蛋白コレステロール値(LDL-C)、空腹時血糖値(FBS)・随時血糖値(BS)をデータとして使用した。また、閉経年齢については、90%閉経年齢が55歳であるとされる55歳で2区分した。

各種因子の乳がん罹患に対するリスクは、Cox比例ハザード回帰分析を行い、ハザード比と95%信頼区間を求めた。

結 果

対象者の平均観察期間はがん罹患なし群10.27 ± 2.22年、乳がん罹患群8.18 ± 3.11年、初回受診時の平均年齢はがん罹患なし群60.45 ± 9.67歳、乳がん罹患群56.33 ± 10.19歳であった。がん罹患群と乳がん罹患群についての比較では、全年齢では観察期間、初回受診年齢、身長、体重、BMIで有意差(P<0.01)を認めた。また年齢区分別では、55歳未満では観察期間で有意差(P<0.01)、身長、最低血圧で有意差(P<0.05)を認めた。55歳以

上では、観察期間、体重、BMI、LDL-Cで有意差 ($P < 0.01$)、初回受診年齢、TC、HDL-Cで有意差 ($P < 0.05$) を認めた。

各種要因の乳がんの罹患に対する調整ハザード比を健診時年齢、健診受診回数、喫煙習慣、飲酒習慣で調整し、年齢区分別に求めた。全年齢では、統計的に有意な調整ハザード比が認められたのは、肥満 {普通に比べ、2.19 (95%信頼区間: 1.47 - 3.27)}、低HDL-C {正常域に比べ、0.34 (95%信頼区間: 0.13 - 0.79)} であった。55歳未満で統計的に有意な結果は認められず、55歳以上では肥満 {正常域に比べ、3.11 (95%信頼区間: 1.86 - 5.20)}、低HDL-C {正常域に比べ、0.11 (95%信頼区間: 0.02 - 0.79)}、高HDL-C {正常域に比べ、0.41 (95%信頼区間: 0.22 - 0.76)} で有意な結果が認められた。

考 察

乳がんの発症にはエストロゲン曝露が関与していると考えられているが、肥満が全年齢と90%閉経年齢と考えられる55歳以上で有意に高いハザード比を認めた。閉経後、肥満のある女性は肥満の無い女性に比べ、皮下脂肪組織から分泌される卵巣外(末梢性)産生エストロゲンに多く曝露され、リスクを高めるのではないかと推察した。55歳以上で有意に低HDL-Cでリスクが減少したのは、エストロゲンは肝性トリグリセリドリパーゼの活性を低下させることにより、HDL₂-CからHDL₃-Cへの分解を抑制したためと考えられる。また、肝、小腸においてHDL-Cの主要構成タンパクであるアポA-Iの合成を促進し、HDLの増加をもたらす。これらの理由で低HDL-Cではエストロゲン曝露の減少を反映していると推察した。高HDL-Cでリスクが減少したのは、高HDL-Cではインスリン抵抗性が低く、血漿中のインスリンやinsulin-like growth factor-1などの濃度が低い可能性が考えられることから、乳がんの発がんのリスクが減少したものと推察された。本研究の限界については、生活習慣についての情報や性ホルモンに関連する情報が欠如していたことである。今回の調査は平均観察期間が10.11年という長期間であることなどが優れた点と思われる。今後は、ホルモン関連要因について検討を加えて解析をしていく必要がある。

結 論

全年齢で肥満が有意に乳がんのリスクを増加し、低HDL-Cでリスクが有意に減少した。55歳未満では有意な結果は認められず、55歳以上では肥満で有意にリスクが増加し、低HDL-C、高HDL-Cでリスクが有意に減少した。