

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：81303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590726

研究課題名（和文） トリプルネガティブ乳癌の危険因子の検討

研究課題名（英文） Investigation of the risk factors for triple negative breast cancer

研究代表者

西野 善一（NISHINO YOSHIKAZU）

地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター（研究所）・がん疫学・予防研究部・上席主任研究員

研究者番号：70302099

研究成果の概要（和文）：トリプルネガティブ乳癌の危険因子を 2002 年から 2009 年に宮城県立がんセンターで診断され入院した症例 107 人と同期間に初回入院した非がん症例 1659 人を用いた症例対照研究により検討した。その結果、乳がん家族歴を持つことによるリスクの上昇、初潮年齢の上昇によるリスク低下を認めるとともに、緑茶、中国茶、ニンジン・カボチャ、トマト等で摂取の増加とともにリスクが低下する傾向を認めた。本研究によりトリプルネガティブ乳癌の予防方法を検討する上での重要な知見が得られたと考えられた。

研究成果の概要（英文）：The risk for triple negative breast cancer in relation to lifestyle factors was investigated by case-control study including 107 triple negative breast cancer cases and 1659 hospital controls who were diagnosed and admitted in Miyagi Cancer Center between 2002 and 2009. Family history of breast cancer was associated with increased risk for triple negative breast cancer, and late age at menarche was related to decreased risk of it. Furthermore, reduced risk associated with increasing intake of green tea, Chinese tea, carrot and pumpkin, and tomato was observed. This study provides important findings on prevention of triple negative breast cancer.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学

キーワード：癌、疫学、危険因子、乳癌、トリプルネガティブ

## 1. 研究開始当初の背景

日本における乳がんの年齢調整罹患率および死亡率は増加傾向にあり、その対策が重要な課題となっている。乳がんのサブタイプのうち、estrogen receptor (ER)、progesterone receptor (PR)、human

epidermal growth factor receptor 2 (HER2) がいずれも－であるものは、triple negative 乳癌と呼ばれている。triple negative subtype は内分泌治療やトラスツマブに対して抵抗性を示し luminal subtype

と比べ予後が不良である。従って、一次予防によって罹患減少につなげることが重要な対策と考えられ、そのために介入を行うことができる危険因子を明らかにすることが求められている。

**triple negative** 乳癌と生活習慣にかかわる危険因子との関連についての疫学研究は、研究計画時点で欧米における3つの症例対照研究に基づく結果が報告されているのみであった。

このうち、米国のワシントン州で行われた閉経後乳癌を対象とした症例対照研究では、母乳による授乳歴が長いことが **triple negative subtype** のリスク低下と関連するとともに、ホルモン補充療法を行っていない者において **Body Mass Index (BMI)** 増加に伴うリスクの上昇を示した。ポーランドにおける研究では、**triple negative cancer** のうち **basal-like type** は早い初潮年齢と乳癌家族歴を持つことが他タイプと比べリスクの上昇が大きかった。米国ノースカロライナの **Carolina Breast Cancer Study** での検討では、**basal-like type** は **luminal A type** とは逆に早い初回出産年齢と出産数の増加でリスクが上昇するとともに、母乳による授乳がリスクを低下させる傾向を示した。またウエスト・ヒップ比を指標とした中心性肥満により顕著なリスク上昇を示すとともに、初潮年齢が早い者で有意にリスクが上昇していた。

一方、国内では、**triple negative** 乳癌について生活習慣との関連を検討した研究結果は研究計画時点で報告されておらず、また介入により改善が可能な生活習慣のうち食事要因などに関する検討は外国を含めほとんど行われていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、乳がんのうち他と比べ予

後が不良である **triple negative** 乳癌に関して症例対照研究のデザインにより生活習慣等の特性と罹患リスクとの関連について検討を行い、一次予防につなげるために必要な危険因子を明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

宮城県立がんセンターにおいて1997年より全ての初回入院患者を対象として実施している質問紙調査の回答者のうち、2002年から2009年までに診断された乳がん患者を症例とし同期間に入院した非がん患者を対照とした。

質問紙調査の回答者リストと院内がん登録データとのレコードリンケージにより乳がんの発見契機、診断根拠、組織診断、進行度等の情報を得るとともに、**ER**、**PR**、**HER2**に関する情報を診療録上の病理報告書や診療科データベース等から抽出した。宮城県立がんセンターでは、**ER** および **PR** の発現の判定は2003年半ばまでは酵素免疫測定法 (**EIA** 法)、それ以降は免疫組織化学法 (**IHC** 法)により実施しており、**HER2** 検査は免疫組織化学法 (**IHC** 法)により実施している。**HER2** はスコア3+を陽性とし、**ER** 陽性もしくは **PR** 陽性を **luminal subtype**(**A**, **B subtype** の両方を含む)、**ER**、**PR** とも陰性かつ **HER2** がスコア2+以下を **triple negative subtype** と定義した。

これらの情報を用いて生活習慣等と **triple negative** 乳癌罹患リスクとの関連を症例対照研究のデザインにより検討を行った。最初にこれまでの疫学研究で乳がんの危険因子とされている家族歴、初潮年齢、出産歴、授乳状況、肥満、飲酒と喫煙および受動喫煙との関連について検討を行った。その際にロジスティックモデルにより年齢、調査年、住所、発見契機(検診発見例、その他)を補正した

オッズ比および 95%信頼区間を算出した。続いて、食品摂取（野菜・果物、大豆製品）およびアルコール以外の嗜好飲料（緑茶、紅茶、コーヒー、中国茶）との関連について検討を実施した。さらに luminal subtype についても同様の解析を実施し両タイプの危険因子の類似点ならびに相違点を比較、検討した。なお、食品摂取およびアルコール以外の嗜好飲料に関する検討結果は、先に記した要因に加えて、乳がん家族歴、初潮年齢、出産数、授乳方法、閉経の有無および肥満（Body Mass Index）を補正したものを示した。

解析対象者数は症例が対象期間の全乳がん症例数 800 人のうち triple negative subtype 107 人および luminal subtype 575 人であり、対照は 1659 人である。

なお、これらの解析は統計ソフトウェア SAS version 8.2 を用いて実施した。

#### 4. 研究成果

triple negative subtype、luminal subtype、対照の平均年齢はそれぞれ 57.2、57.7、60.4 歳であり、triple negative subtype、luminal subtype とともに 50 歳代が最も多く、各 34 人（31.8%）、159 人（27.7%）であった。

##### （1）家族歴との関連

母親もしくは兄弟姉妹に乳がん患者を持つ者のリスクは、triple negative subtype でオッズ比が 4.54（95%信頼区間 2.42-8.49）、luminal subtype で 2.81（1.90-4.16）であり、いずれも有意なリスクの上昇を認めた。

##### （2）生殖因子との関連

両サブタイプとも遅い初潮年齢による有意なリスクの低下を認めた。出産数との関連は luminal subtype では増加とともに有意なリスクの低下を認めたが、triple negative subtype では出産数 1 人で 0 人と比べオッズ比が上昇し、2 人以上では 1 人と比べ低下す

る傾向を認めた（表 1）。また授乳との関連では、出産歴がある者での検討で「ミルクのみ」と比較し「母乳のみ」と「混合（母乳とミルク）」を合わせた群のオッズ比が triple negative subtype で 0.75（0.43-1.30）luminal subtype で 0.68（0.52-0.90）といずれも低下していた。

表 1. 初潮年齢、出産歴とリスクとの関連

	Triple negative	Luminal
初潮年齢		
12 歳以下	1.00	1.00
13 歳	0.82 (0.48-1.40)	0.84 (0.64-1.11)
14 歳	0.59 (0.31-1.12)	0.79 (0.58-1.07)
15 歳以上	0.48 (0.24-0.96)	0.64 (0.47-0.88)
P for trend	0.024	0.007
出産数（人）		
0	1.00	1.00
1	1.79 (0.72-4.50)	0.81 (0.53-1.25)
2	1.34 (0.60-2.98)	0.72 (0.51-1.02)
3+	1.14 (0.49-2.67)	0.61 (0.42-0.87)
P for trend	0.749	0.005

##### （3）肥満との関連

BMI による検討で、luminal subtype で肥満による有意なリスク上昇を認めた。さらに対象者を閉経前と閉経後に分けて検討を行うと、閉経後症例においてのみ肥満によるリスクの上昇を示した。triple negative subtype では BMI が 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup> の群で閉経前症例におけるリスク上昇、閉経後症例におけるリスク低下の傾向を示した（表 2）。

##### （4）喫煙、飲酒との関連

非喫煙者と比較した喫煙者（喫煙中止者を含む）のオッズ比は triple negative subtype で 1.15（0.69-1.93）、luminal subtype で 1.04（0.80-1.36）でありいずれも有意な関連を認め

なかった。また、調査時点で夫を持つ者での検討で夫からの受動喫煙曝露と乳がんリスクとの間に有意な関連を認めなかった。同様に非飲酒者と比較した飲酒者（飲酒中止者を含む）のオッズ比は triple negative subtype で 1.22 (0.78-1.89)、luminal subtype で 1.09 (0.87-1.37)でありいずれも有意なリスク上昇を認めなかった。

表 2. BMI\*とリスクとの関連

	Triple negative	Luminal
<b>BMI (全体)</b>		
18.0 未満	0.81 (0.34-1.93)	0.97 (0.63-1.50)
18.0-24.9	1.00	1.00
25.0-29.9	0.76 (0.45-1.27)	1.33 (1.06-1.67)
30.0 以上	1.39 (0.61-3.19)	2.03 (1.35-3.04)
<b>BMI (閉経前)</b>		
18.0 未満	1.47 (0.40-5.48)	1.09 (0.57-2.09)
18.0-24.9	1.00	1.00
25.0-29.9	2.38 (0.99-5.75)	1.17 (0.75-1.83)
30.0 以上	1.53 (0.42-5.62)	0.54 (0.25-1.21)
<b>BMI (閉経後)</b>		
18.0 未満	0.75 (0.22-2.55)	1.09 (0.60-1.98)
18.0-24.9	1.00	1.00
25.0-29.9	0.49 (0.24-0.99)	1.50 (1.14-1.97)
30.0 以上	1.61 (0.54-4.79)	3.93 (2.39-6.46)

\* kg/m<sup>2</sup>

(5) 飲料との関連

緑茶、紅茶、中国茶の摂取杯数増加に伴い triple negative subtype のリスクが低下する傾向を示した。一方、luminal subtype のリスクはコーヒーの摂取杯数とともに有意に増加する傾向を示し、triple negative subtype のリスクも 1 日 5 杯以上の摂取で増加していた (表 3)。

表 3. 飲料とリスクとの関連

	Triple negative	Luminal
<b>緑茶</b>		
飲まない	1.00	1.00
時々飲む	1.15 (0.40-3.27)	0.80 (0.47-1.36)
1 日 1~2 杯	0.99 (0.35-2.82)	0.78 (0.46-1.32)
1 日 3~4 杯	0.61 (0.21-1.79)	0.94 (0.56-1.59)
1 日 5 杯以上	0.65 (0.21-2.01)	0.98 (0.57-1.68)
<b>P for trend</b>	0.051	0.277
<b>紅茶</b>		
飲まない	1.00	1.00
時々飲む	0.71 (0.45-1.13)	1.05 (0.82-1.33)
1 日 1~2 杯	0.59 (0.23-1.49)	0.97 (0.63-1.49)
1 日 3 杯以上	0.62 (0.08-5.09)	1.07 (0.47-2.43)
<b>P for trend</b>	0.122	0.890
<b>コーヒー</b>		
飲まない	1.00	1.00
時々飲む	0.80 (0.39-1.65)	1.26 (0.88-1.81)
1 日 1~2 杯	1.11 (0.57-2.18)	1.23 (0.87-1.75)
1 日 3~4 杯	1.16 (0.51-2.63)	1.52 (1.00-2.30)
1 日 5 杯以上	2.41 (0.93-6.23)	1.71 (0.98-2.99)
<b>P for trend</b>	0.079	0.039
<b>中国茶</b>		
飲まない	1.00	1.00
時々飲む	0.60 (0.36-1.00)	0.95 (0.74-1.22)
1 日 1~2 杯	0.61 (0.28-1.35)	0.75 (0.46-1.20)
1 日 3~4 杯		1.38 (0.76-2.50)
1 日 5 杯以上		0.72 (0.29-1.74)
<b>P for trend</b>	0.056	0.652

(6) 野菜、果物摂取との関連

全般に luminal subtype では摂取頻度の増加に伴うリスクの低下を認めない一方で、triple negative subtype では多くの食品でリスクが低下する傾向を認めた。このうちトマト摂取頻度との関連については「ほとんど食べない」と比較し「週 3-4 回以上」摂

取群で有意なリスクの低下を認め、かつ有意な傾向性を認めた (表4)。

表4. 野菜、果物摂取とリスクとの関連

	Triple negative	Luminal
ニンジン・カボチャ		
月 1-2 回以下	1.00	1.00
週 1-2 回	0.73 (0.38-1.42)	0.80 (0.55-1.15)
週 3-4 回	0.48 (0.24-0.96)	0.65 (0.45-0.94)
ほとんど毎日	0.55 (0.25-1.23)	0.82 (0.54-1.23)
P for trend	0.051	0.203
緑葉野菜*		
月 1-2 回以下	1.00	1.00
週 1-2 回	0.36 (0.17-0.76)	1.06 (0.64-1.77)
週 3-4 回	0.29 (0.14-0.61)	1.31 (0.80-2.16)
ほとんど毎日	0.56 (0.27-1.14)	1.06 (0.64-1.76)
P for trend	0.867	0.861
トマト		
ほとんど食べない	1.00	1.00
月 1-2 回	0.57 (0.25-1.30)	0.81 (0.47-1.38)
週 1-2 回	0.48 (0.22-1.03)	0.87 (0.53-1.44)
週 3-4 回	0.39 (0.17-0.87)	0.89 (0.53-1.48)
ほとんど毎日	0.38 (0.16-0.93)	0.99 (0.58-1.68)
P for trend	0.029	0.495
ミカン類		
ほとんど食べない	1.00	1.00
月 1-2 回	0.86 (0.37-1.97)	1.57 (0.90-2.72)
週 1-2 回	0.68 (0.30-1.54)	1.40 (0.83-2.38)
週 3-4 回	0.83 (0.36-1.90)	1.60 (0.94-2.72)
ほとんど毎日	0.75 (0.31-1.81)	1.64 (0.95-2.84)
P for trend	0.662	0.178

\* ほうれんそう、しゅんぎくなど

表4. 野菜、果物摂取とリスクとの関連(続)

	Triple negative	Luminal
他の果物		
ほとんど食べない	1.00	1.00
月 1-2 回	0.67 (0.26-1.76)	1.33 (0.66-2.66)
週 1-2 回	0.46 (0.19-1.15)	1.38 (0.72-2.66)
週 3-4 回	0.56 (0.22-1.41)	1.52 (0.79-2.92)
ほとんど毎日	0.41 (0.16-1.04)	1.31 (0.67-2.53)
P for trend	0.099	0.712
キャベツ、レタス		
月 1-2 回以下	1.00	1.00
週 1-2 回	0.61 (0.26-1.42)	1.01 (0.63-1.63)
週 3-4 回	0.75 (0.33-1.70)	1.07 (0.67-1.70)
ほとんど毎日	0.55 (0.22-1.38)	1.11 (0.67-1.84)
P for trend	0.546	0.502
白菜		
ほとんど食べない	1.00	1.00
月 1-2 回	0.76 (0.19-2.97)	0.85 (0.41-1.77)
週 1-2 回	0.85 (0.24-3.07)	0.80 (0.40-1.60)
週 3-4 回	0.90 (0.24-3.29)	0.82 (0.41-1.65)
ほとんど毎日	0.81 (0.20-3.36)	0.81 (0.38-1.72)
P for trend	0.890	0.715

#### (7) 大豆製品摂取との関連

大豆類 (とうふ、納豆等) および味噌汁の摂取との関係を検討したが、摂取による有意な差を認めなかった (表5)。

以上の結果より、triple negative 乳癌は特に、緑茶、中国茶、ニンジン・カボチャ、トマトの摂取頻度の増加によりリスクが低下する傾向を認め、このうちトマトについては傾向性に関する検定で有意であった。また、luminal subtype とのリスクの相違点を多く認めた。本研究の結果は今後の triple negative 乳癌の一次予防方法を検討する上の有用な知見であると考えられる。

表5. 大豆製品摂取とリスクとの関連

	Triple negative	Luminal
大豆類*		
月1-2回以下	1.00	1.00
週1-2回	2.12 (0.58-7.77)	0.67 (0.34-1.30)
週3-4回	1.56 (0.43-5.59)	0.97 (0.52-1.82)
ほとんど毎日	1.42 (0.40-5.05)	0.92 (0.49-1.71)
P for trend	0.440	0.278
味噌汁		
週1-2回以下	1.00	1.00
週3-4回	0.74 (0.36-1.53)	1.06 (0.74-1.52)
2杯未満/日	1.07 (0.57-1.99)	1.09 (0.78-1.52)
2-2.9杯/日	0.74 (0.39-1.43)	1.11 (0.80-1.54)
3杯以上/日	0.93 (0.41-2.11)	1.03 (0.68-1.56)
P for trend	0.709	0.722

\* とうふ、納豆など

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Minami Yuko, Nishino Yoshikazu, Kawai Masaaki, Kakugawa Yoichiro、Being breastfed in infancy and adult breast cancer risk among Japanese women.、Cancer Causes and Control、査読有、23 巻、2012、389-398.
- ② Kawai Masaaki, Minami Yuko, Kuriyama Shinichi, Kakizaki Masako, Kakugawa Yoichiro, Nishino Yoshikazu, (他 4 名)、Adiposity, adult weight change and breast cancer risk in postmenopausal Japanese women: the Miyagi Cohort Study.、British Journal of Cancer、査読有、103 巻、2010、1443-1447.
- ③ Kawai Masaaki, Kuriyama Shinichi, Suzuki Akihiko, Nishino Yoshikazu, (他 5 名)、Effect of screening mammography on breast cancer survival in comparison to other detection methods: a retrospective cohort study.、Cancer Science、査読有、100 巻、2009、1479-1484.

[学会発表] (計 1 件)

- ① 西野 善一、母乳の授受と子宮体がんリスク、第 21 回日本疫学会学術総会、2011 年 1 月 21 日、札幌

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西野 善一 (NISHINO YOSHIKAZU)  
地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター (研究所)・がん疫学・予防研究部・上席主任研究員  
研究者番号：70302099

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

南 優子 (MINAMI YUKO)  
東北大学大学院医学系研究科・保健学専攻基礎・健康開発看護学領域地域保健学分野・教授  
研究者番号：60239316

角川 陽一郎 (KAKUGAWA YOICHIRO)  
地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター (研究所)・がん薬物療法研究部・特任研究員  
研究者番号：60221173

(4) 研究協力者

河合 賢朗 (KAWAI MASAOKI)  
東北大学大学院医学系研究科・保健学専攻基礎・健康開発看護学領域地域保健学分野・助教  
研究者番号：80513530