

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：81303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590826

研究課題名(和文)組織型別にみた卵巣がんの危険因子に関する症例対照研究

研究課題名(英文)Ovarian cancer risk factors by histological subtypes: a case-control study

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・部長

研究者番号：70302099

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣がんの危険因子を組織型別に明らかにすることを目的として、1997年から2013年に診断され宮城県立がんセンターに入院した卵巣上皮性悪性腫瘍315人を症例、同時期に初回入院した非がん患者3295人を対照とした症例対照研究を実施した。

その結果、上皮性悪性腫瘍全体、特に明細胞腺癌で早い初経年齢、未産婦および経口避妊薬以外の女性ホルモン剤使用でのリスク上昇を示した。また明細胞腺癌では経産婦において出産数の増加に伴うリスクの低下を認めた。食事要因は上皮性悪性腫瘍全体で牛乳、大豆類、鮮魚の摂取頻度の増加によりリスクが低下する傾向を示したが、組織型間の比較ではこれらの傾向に有意な違いを認めなかった。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the risk factors for ovarian cancer by histological subtype, a case-control study including 315 patients with epithelial ovarian malignancies and 3295 hospital controls who were diagnosed and admitted to Miyagi Cancer Center between 1997 and 2013 was conducted. Early menarche, nulliparity, and exogenous hormone use other than oral contraceptives were associated with increased risk of epithelial ovarian cancer, especially clear cell carcinoma. Also, the number of live births was inversely associated with the risk of clear cell carcinoma among parous women. For dietary factors, the study found that increasing the frequency of intake of milk, soybean products, and fresh fish was associated with reduced risk for all patients, and there were no significant differences in risk across histological subtypes for these dietary factors.

研究分野：がん疫学

キーワード：卵巣がん 疫学 危険因子

1. 研究開始当初の背景

(1) 日本では近年、年間 4,700 人前後が卵巣がんにより亡くなっている。5 年相対生存率は 55.0%と乳がんや子宮頸・体部がんに比べ低く、また二次予防としての効果的な検診手段が未だ確立されていないことから罹患の減少による一次予防対策が特に重要であり、そのための危険(予防)因子の解明が求められている。

(2) 研究開始時点までの卵巣がんの危険因子に関する疫学研究では、家族歴のあるものや妊娠・出産歴を持たない者が高危険群であることが知られているが、介入可能な要因については諸研究の結果が一致せず未だ明らかでない点が多い状況であった。World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research(AICR)から 2007 年に出された食事・栄養素、運動と各がんリスクとの関連をこれまでの疫学研究の知見に基づき評価した報告書では、卵巣がんについては“Convincing”と評価されたものはなく成人期の高身長がリスクを上昇させることのみを“Probable”としていた。

(3) このように卵巣がんの危険因子に関する疫学研究の結果が一致しない理由の 1 つとして各因子がリスクに与える影響が組織型別に異なることによる可能性が考えられる。これまでの多くの研究で卵巣がんは組織型別に異なる分子的、病理的、臨床的特徴を持つことが知られており、既に海外での研究では、いくつかの要因については組織型別の解析でリスクの違いが認められることが報告されていた。例えば 2009 年に発表された IARC(International Agency for Research on Cancer) Working Group による喫煙による発がん影響に関する文献の包括的レビューによれば、喫煙の卵巣がんに対する影響は粘液性腺癌についてのみ発がん性の十分な証拠があると結論付けている。

(4) 日本における卵巣がんの危険因子について検討した研究開始時点までの疫学研究のうち、コホート研究については JPHC Study および JACC Study に基づく結果が報告されているが、組織型別の検討は罹患をエンドポイントとした研究での卵巣がんの症例数が JPHC Study では最大で 87 例、JACC Study で最大で 39 例と数少ないことから行われていなかった。また症例対照研究についてもいくつか行われているが組織型別の検討は確認した限りではなされていなかった。このうち、研究代表者らは今回解析に用いたデータの 2003 年までの結果に基づき、喫煙、飲酒、生殖因子と卵巣がんとの関連について検討し、未婚、高い初婚年齢、早い初経年齢による有意なリスクの上昇、出産数の増加および飲酒による有意なリスク低下を卵巣が

ん全体について認めている。

2. 研究の目的

宮城県におけるがん診療専門施設を受療した患者から症例および対照を選定した症例対照研究より、生殖・女性ホルモン関連要因、体格、喫煙、飲酒、食事・栄養素摂取といった要因と卵巣がん罹患リスクとの関連を組織型別に検討することにより日本人における卵巣がんの危険因子を明らかにするとともに、各組織型の危険因子の類似点および相違点を比較検討することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 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データを用いて研究開始から 2013 年までに診断された 20-79 歳の上皮性卵巣悪性腫瘍患者を症例、同じ期間に入院した非がん患者を対照とした症例対照研究を実施した。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クを行うことにより卵巣がんの発見契機、診断根拠、組織診断、進行度等の情報を得た。

(2) 解析対象者数は、症例が上皮性卵巣悪性腫瘍 315 人、うち漿液性腺癌 93 人、粘液性腺癌 37 人、類内膜腺癌 49 人、明細胞腺癌 82 人、腺癌詳細不明 37 人、組織型が特定されているその他の上皮性悪性腫瘍が 7 人、組織型が特定されていない上皮性悪性腫瘍が 10 人である。対照は婦人科に入院した良性、良悪不詳腫瘍例を除く非がん症例 3,295 人である。

(3) 今回卵巣がん罹患リスクとの関連を検討した項目は、生殖・女性ホルモン関連要因(出産歴の有無、出産数、授乳、初経年齢、経口避妊薬以外の女性ホルモン剤)、体格(身長、Body Mass Index (BMI))、喫煙、飲酒、食事要因である。このうち出産数および授乳との関連については経産婦のみを対象として実施した。解析は、上皮性卵巣悪性腫瘍全体についてロジスティックモデルにより年齢、調査年、住所、出産歴の有無を補正したオッズ比と 95%信頼区間を算出するとともに、多項ロジスティックモデルを用いて組織型(漿液性腺癌、粘液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌)別に同様の検討を行った。また算出されたオッズ比について組織型間で検定を実施して傾向の相違に関し統計学的に検討した。これらの解析は統計ソフトウェア SAS version 9.4 を用いて実施した。

4. 研究成果

(1) 生殖・女性ホルモン関連要因に関する

検討結果を表1に示す。上皮性悪性腫瘍全体では未産婦、早い初経年齢、経口避妊薬以外の女性ホルモン剤使用による有意なリスクの上昇を認めた。組織型別には、類内膜腺癌と明細胞腺癌のリスクが未産婦で有意に上昇するとともに、出産数の増加による明細胞腺癌の有意なリスク低下、ならびに初経年齢の低下および経口避妊薬以外の女性ホルモン剤使用による明細胞腺癌の有意なリスク上昇を認めた。組織型間の比較では、出産歴、出産数および経口避妊薬以外の女性ホルモン剤使用について漿液性腺癌と明細胞腺癌との間でオッズ比に有意差を認めた。授乳は全症例、各組織型でリスクの低下を示すものの有意ではなかった。

表1. 生殖および女性ホルモン関連要因と組織型別卵巣がんリスクとの関連

| 出産歴 | 無 |
|-------------------------|---------------------|
| | オッズ比 (95%信頼区間) |
| 全症例 | 2.334 (1.621-3.360) |
| 漿液性腺癌 | 1.523 (0.739-3.142) |
| 粘液性腺癌 | 1.693 (0.619-4.634) |
| 類内膜腺癌 | 2.507 (1.156-5.434) |
| 明細胞腺癌 | 4.699 (2.716-8.130) |
| 出産数 (経産婦のみ) | 1人増加 |
| | オッズ比 (95%信頼区間) |
| 全症例 | 0.866 (0.732-1.025) |
| 漿液性腺癌 | 1.165 (0.891-1.524) |
| 粘液性腺癌 | 0.813 (0.515-1.285) |
| 類内膜腺癌 | 0.799 (0.519-1.231) |
| 明細胞腺癌 | 0.692 (0.484-0.989) |
| 授乳 (経産婦のみ) | 母乳または混合 |
| | オッズ比 (95%信頼区間) |
| 全症例 | 0.804 (0.575-1.124) |
| 漿液性腺癌 | 0.761 (0.430-1.348) |
| 粘液性腺癌 | 1.332 (0.460-3.856) |
| 類内膜腺癌 | 0.737 (0.330-1.643) |
| 明細胞腺癌 | 0.625 (0.341-1.147) |
| 初経年齢 | 1歳低下 |
| | オッズ比 (95%信頼区間) |
| 全症例 | 1.103 (1.011-1.202) |
| 漿液性腺癌 | 1.103 (0.947-1.285) |
| 粘液性腺癌 | 1.038 (0.826-1.304) |
| 類内膜腺癌 | 1.192 (0.950-1.496) |
| 明細胞腺癌 | 1.232 (1.037-1.467) |
| 経口避妊薬 以外の 女性ホルモン剤 | 使用歴あり |
| | オッズ比 (95%信頼区間) |
| 全症例 | 1.783 (1.157-2.748) |
| 漿液性腺癌 | 1.252 (0.531-2.957) |
| 粘液性腺癌 | 0.505 (0.068-3.760) |
| 類内膜腺癌 | 1.250 (0.437-3.577) |
| 明細胞腺癌 | 3.760 (2.033-6.956) |

(2) 体格との関連のうち身長との関連を表2に示す。全症例および各組織型で高身長によりリスクが増加する傾向を認めたが統計的に有意ではなかった。またBMIを指標とし

た肥満によるリスクの有意な上昇は全症例およびいずれの組織型でも認めなかった。

表2. 身長と組織型別卵巣がんリスクとの関連

| | 5cm 増加 |
|-------|---------------------|
| | オッズ比 (95%信頼区間) |
| 全症例 | 1.111 (0.992-1.243) |
| 漿液性腺癌 | 1.129 (0.924-1.380) |
| 粘液性腺癌 | 1.187 (0.876-1.609) |
| 類内膜腺癌 | 1.185 (0.906-1.549) |
| 明細胞腺癌 | 1.135 (0.919-1.402) |

(3) 喫煙および飲酒との関連を表3に示す。全症例では、いずれの要因についても有意な関連を認めなかった。喫煙との関連を組織型別にみると、粘液性腺癌のオッズ比が最も高く、類内膜腺癌のオッズ比が最も低い有意な関連を認めたものはなかった。飲酒は各組織型でオッズ比が1未満であるがいずれも有意はなかった。

表3. 喫煙および飲酒と組織型別卵巣がんリスクとの関連

| 喫煙 | 現在または過去喫煙者 |
|-------|---------------------|
| | オッズ比 (95%信頼区間) |
| 全症例 | 0.995 (0.725-1.366) |
| 漿液性腺癌 | 1.182 (0.690-2.026) |
| 粘液性腺癌 | 1.318 (0.574-3.028) |
| 類内膜腺癌 | 0.642 (0.292-1.410) |
| 明細胞腺癌 | 0.903 (0.501-1.627) |
| 飲酒 | 現在または過去飲酒者 |
| | オッズ比 (95%信頼区間) |
| 全症例 | 0.812 (0.609-1.084) |
| 漿液性腺癌 | 0.975 (0.594-1.601) |
| 粘液性腺癌 | 0.608 (0.257-1.439) |
| 類内膜腺癌 | 0.713 (0.370-1.375) |
| 明細胞腺癌 | 0.665 (0.383-1.154) |

(4) 食事要因との関連を表4に示す。全症例では、牛乳、大豆類(豆腐、納豆等)、鮮魚の摂取頻度の増加で有意にリスクが低下していた。組織型別には、明細胞腺癌で鮮魚の摂取頻度の増加に伴う有意なリスク低下を認めた。他は、各食品において大豆類と粘液性腺癌との関連を除いて各組織型でほとんど毎日摂取によるリスクは1を下回るものの有意な関連を認めたものはなかった。また、組織型間では傾向に有意差を認めなかった。さらに、栄養素のうち乳製品からの摂取の寄与が大きいカルシウムについて、摂取量と卵巣がんリスクとの関連を検討した。残差法によるエネルギー摂取補正後のカルシウム摂取量での検討で、カルシウム100mg摂取増加による全症例のオッズ比は1.035(95%信頼区間0.935-1.147)、各組織型では漿液性腺癌1.124(0.941-1.343)、粘液性腺癌1.091(0.825-1.441)、類内膜腺癌1.029

(0.801-1.322)、明細胞腺癌 0.954 (0.785-1.159) といずれも有意な関連を認めなかった。

表4. 牛乳、大豆類、鮮魚摂取頻度と組織型別卵巣がんリスクとの関連

| 牛乳 | 1-4 回/週 | ほとんど毎日 |
|-------|------------------------|------------------------|
| 全症例 | 0.819 (0.606-1.107) | 0.716 (0.531-0.966) |
| | P for trend=0.03 | |
| 漿液性腺癌 | 1.315 (0.765-2.259) | 0.904 (0.514-1.589) |
| | P for trend=0.61 | |
| 粘液性腺癌 | 0.855 (0.374-1.959) | 0.805 (0.359-1.807) |
| | P for trend=0.61 | |
| 類内膜腺癌 | 0.644 (0.315-1.317) | 0.688 (0.343-1.382) |
| | P for trend=0.30 | |
| 明細胞腺癌 | 0.715 (0.408-1.252) | 0.674 (0.389-1.168) |
| | P for trend=0.17 | |
| 大豆類 | 3-4 回/週 | ほとんど毎日 |
| 全症例 | 0.791 (0.569-1.099) | 0.644 (0.469-0.884) |
| | P for trend=0.01 | |
| 漿液性腺癌 | 0.933 (0.521-1.671) | 0.736 (0.418-1.297) |
| | P for trend=0.24 | |
| 粘液性腺癌 | 1.215 (0.448-3.298) | 1.205 (0.465-3.126) |
| | P for trend=0.74 | |
| 類内膜腺癌 | 0.405 (0.179-0.916) | 0.645 (0.325-1.284) |
| | P for trend=0.34 | |
| 明細胞腺癌 | 1.358 (0.718-2.566) | 0.815 (0.426-1.561) |
| | P for trend=0.30 | |
| 鮮魚 | 3-4 回/週 | ほとんど毎日 |
| 全症例 | 0.815 (0.623-1.066) | 0.623 (0.421-0.921) |
| | P for trend=0.01 | |
| 漿液性腺癌 | 1.274 (0.808-2.007) | 0.569 (0.268-1.210) |
| | P for trend=0.40 | |
| 粘液性腺癌 | 0.491 (0.229-1.053) | 0.449 (0.149-1.352) |
| | P for trend=0.06 | |
| 類内膜腺癌 | 0.609 (0.309-1.201) | 0.750 (0.294-1.912) |
| | P for trend=0.27 | |
| 明細胞腺癌 | 0.834 (0.513-1.355) | 0.367 (0.151-0.896) |
| | P for trend=0.03 | |

注：基準群は牛乳：1-2 回/月以下、大豆類：1-2 回/週以下、鮮魚：1-2 回/週以下

(5) 本研究では、生殖および女性ホルモン関連要因については全般に明細胞腺癌で強い関連を認めた。明細胞腺癌には子宮内膜症の合併頻度が高いことが知られており、近年の研究より明細胞腺癌の発生由来を子宮内膜症とする概念も提唱されている。本研究結果を解釈する際には背景として子宮内膜症の影響を考慮する必要がある。特に経口避妊薬以外の女性ホルモン剤使用による明細胞腺癌のリスク上昇は子宮内膜症の治療による投与が反映されている可能性がある。日本における明細胞腺癌の卵巣がん全体に占める割合は他国と比べ高く、明細胞腺癌の発生機序ならびに危険因子を解明するためにわが国における疫学研究をさらに進めていく必要がある。類内膜腺癌も明細胞腺癌と同様に子宮内膜症からの発生が提唱されている。本研究における類内膜腺癌と明細胞腺癌のリスクの傾向はおおむね同様であるが、類内膜腺癌の症例数は明細胞腺癌と比べ少なく関連の検出に限界があると考えられる。食事要因との関連については、WCRF/AICR の最新の報告書でも卵巣がんリスクと関連するとされる食事要因はなく、今後、今回関連を認めた項目も含めてさらなる検討が必要である。卵巣がんの危険因子は本研究でも組織型別に異なることが示唆される一方で、特にアジアにおける疫学研究の知見は十分ではないことから今後わが国で大規模研究を実施する意義は高いと思われる。

<引用文献>

独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター：全国がん罹患モニタリング集計 2003-2005 年生存率報告。独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター，2013。

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. AICR, 2007.

Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, EI Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V, WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncology* 10: 1033-1034, 2009.

Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, Hoshi S, Nishino Y, Nagase S, Ito K, Niikura H, Yaegashi N, Minami Y. Smoking,

earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. Tohoku J Exp Med 216: 297-307, 2008.

World Cancer Research Fund/
American Institute for Cancer
Research. Ovarian cancer 2014 report:
food, nutrition, physical activity, and
the prevention of cancer. AICR, 2014.

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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

西野 善一、田勢 亨、南 優子、Body size and epithelial ovarian cancer risk among Japanese women: a case-control study、第 25 回日本疫学会学術総会、平成 27 年 1 月 23 日、愛知県産業労働センター (愛知県・名古屋市)

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・部長
研究者番号: 70302099

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし

(4) 研究協力者

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