

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460765

研究課題名(和文)喫煙と乳癌リスクにおける宿主要因との相互作用：閉経の有無別による検討

研究課題名(英文) Interaction effects of smoking and host factors on breast cancer risk: the evaluation by menopausal status

研究代表者

郡山 千早 (KORIYAMA, Chihaya)

鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授

研究者番号：30274814

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、能動喫煙・受動喫煙と乳がんリスクとの関連を明らかにし、閉経の有無、ホルモン受容体発現の有無などの相互作用を検討することである。乳がん患者223名と対照群349名について、喫煙習慣を含む生活習慣の面接調査を行い、能動喫煙・受動喫煙と乳がんリスクとの関連を検討した。閉経の有無にかかわらず、能動喫煙は乳がんリスクと有意な関連があり、閉経前女性では喫煙本数と、閉経後女性では喫煙期間との量反応関係があることが明らかとなった。また、閉経の有無にかかわらず受動喫煙と乳がんリスクとの有意な関連を認めた。これらの結果は、ホルモン受容体やHER2の発現の有無にかかわらず確認された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to assess the female breast cancer (BC) risk of both active and passive smoking in a case-control study. In addition to that, interactions between smoking and menopausal status / hormone receptor and HER2 expression status were examined. The study subjects were 223 BC patients and 349 Japanese women. We conducted an interview survey to obtain the information of lifestyle including active and passive smoking. Regardless of menopausal status, there was a significant association between active smoking and BC risk. The BC risk significantly increased with the number of cigarette and the duration of smoking for pre- and post-menopausal women, respectively. Passive smoking also increased BC risk regardless of menopausal status. There was no significant interaction between smoking and hormone receptor / HER2 expression status.

研究分野：疫学、公衆衛生学

キーワード：乳がん 喫煙 閉経 症例・対照研究 ホルモン受容体 HER2

1. 研究開始当初の背景

わが国における乳がんの罹患率は増加の一途をたどっており、1975 年では 17/10 万人年であった罹患率が 2005 年には 48/10 万人年に達している。これは、欧米諸国の乳がん罹患率と比べるとかなり低いものの、近年のわが国において、女性の部位別がん死亡率では胃がん・肺がんを抜いてトップとなっていることから、公衆衛生学上重要な疾患であると言える。また、同様の傾向はベトナムを含む他のアジア諸国などの発展途上国においても報告されている。

喫煙と乳がんリスクとの関連は、以前より議論はあったものの、関連がないとの報告も多く、2004 年の国際がん研究機構 (IARC) の報告書では「タバコは女性の乳がんのリスク要因とは言えない」と結論していた。しかしながら、2002 年以降に発表された複数の大規模コホートの結果によると、相対リスク 1.1-1.3 とリスクの上昇は大きくはないものの、一貫して喫煙が乳がんリスクを高めるという結果が報告されている。これらの結果を受けて、2009 年に発表された IARC の再評価では、「限定的ではあるが、喫煙は乳がんの発がんリスク要因と言える」と報告している。日本における大規模コホート研究 (JPHC Study) の調査結果においても、喫煙・受動喫煙ともに乳がんリスクを高めており、その傾向は閉経前女性において統計学的に有意な結果であった (Hanaoka et al. 2005)。しかしながら、日本の別のコホート研究結果では、喫煙・受動喫煙のいずれも乳がんリスクとは関連しないと報告しており、一致した結果が得られているわけではないが、幼少期の受動喫煙が乳がんリスクを高めている可能性はある (Lin et al. 2008)。また、永田らが行ったシステマティックレビューにおいても、喫煙が乳がんリスクを高める可能性が指摘されている (Nagata et al. 2006)。一方、これまでの疫学的研究結果から、閉経前と閉経後の乳がんは病因学的に異なる可能性が指摘されていたが、喫煙はその一つの要因として検討すべきと考える。

わが国の喫煙率は、全体としては年々減少傾向にあるものの、女性の喫煙率は、20 歳代および 30 歳代の若年層で 13-14% と高く、男性と比べると女性全体の喫煙率は、1980 年代後半以降は、9-12% の間を上下しながら漸増している (国民健康栄養調査)。また、「未成年者の喫煙および飲酒行動に関する全国調査」(2004) によると女子高校生の喫煙経験率は減少傾向にはあるというものの、26% (高 3) と高く、毎日喫煙者も 4.3% 存在する。喫煙が閉経前女性乳がんのリスク要因の可能性があるとすれば、より一層の対策が必要と考える。また前述したように、JPHC Study においては、閉経前乳がんリスクの増加は受動喫煙の場合においても認められる。近年の我が国の小学生を対象とした調査によると、

児童の家庭における受動喫煙割合は 60-70% と高く、受動喫煙による将来の健康影響を正しく評価する必要性がある。

一方、ベトナムにおける女性の喫煙率は 4% 未満と、日本と比べてかなり低いものの男性の喫煙率はおよそ 73% と高い (Anh and Duc 2002)。また、家庭や職場、公共の場における分煙の意識もまだ低く、受動喫煙によるタバコへの曝露を受けている女性は多いと考えられる。

肺がんにおいて、芳香族炭化水素化合物代謝酵素の遺伝子多型の解析は多数行われており、喫煙との相互作用が指摘されている。特にアジア地域では、発がん感受性の高い遺伝子多型の頻度が多いことも指摘されていた。一方、乳がんについては、そのような研究は少なく、これまでに日本人の乳がんを対象とした報告はない。米国の Nurses' Health Study では、特に 18 歳以前から喫煙を開始している女性において、芳香族炭化水素化合物代謝酵素の代表的遺伝子多型である CYP1A1-MspI 多型と乳がんリスクとの関連が報告されている (Ishibe et al. 1998)。また、台湾の Huang らも同様の結果を報告している (1999)。

一方、喫煙者においては p16 や APC などのがん抑制遺伝子等のメチル化が高頻度に観察されていることがわかっており、乳がんでも高頻度に DNA メチル化が確認されている。また、タバコの煙によって、エストロゲン受容体や Ah 受容体の転写活性を刺激するとの報告もある (Meek and Finch, 1999)。乳がんはホルモン依存性の悪性新生物であるが、エストロゲン受容体の有無によっても、病因学的に異なる可能性が指摘されており、喫煙による乳がんの発がんメカニズムを明らかにするためにも、DNA メチル化の頻度およびこれらの受容体の発現との関連を検討することは重要と考える。

2. 研究の目的

本研究では、乳がんの症例・対照研究を行い、喫煙および受動喫煙による乳がんリスクとの関連を、明らかにするとともに、閉経の有無、ホルモン受容体発現の有無などとの相互作用について検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 研究の対象

本研究の対象は、鹿児島県内で 2014 年末までに鹿児島大学病院および関連病院 (鹿児島市内) にて新たに診断・治療を受けた乳がん患者 223 名と、がん検診目的で同医療機関の外来を受診した 349 名である。研究代表者または分担者が、すべての対象者に本研究の目的を書面と口頭で説明し、書面による同意を得た。なお、鹿児島大学大学院医歯学総合

研究科 生命・遺伝子倫理委員会による本研究計画の承認を得た上で実施した。

(2) 面接調査

共通の質問票を用いて、すべての研究対象者に、入院中または外来で面接調査を実施した。質問項目には、喫煙・飲酒歴、簡単な栄養調査、婦人科歴、妊娠・出産歴、がんの家族歴、運動習慣および睡眠習慣などが含まれている。喫煙については、喫煙開始年齢および喫煙本数を、禁煙した者については、禁煙からの年月を尋ねた。また、過去5年間において、家庭や職場における受動喫煙の有無を尋ねた。

(3) ホルモン受容体

研究対象である乳がん患者の医療記録および病理報告書より、病理学的所見、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体および human EGFR related 2 (HER2) の発現について情報を得た。

(4) ベトナムにおける調査

ベトナムでは、まず一般女性(非がん患者)を対象とし、喫煙習慣の分布状況について予備的検討を行った。

(5) 統計学的解析

ロジスティック回帰モデルを用いて、閉経の有無別、ホルモン受容体発現の有無別に喫煙習慣と乳がんリスクとの関連を検討し、これらの変数との相互作用についても検討した。共変数として、年齢、BMI および出産の有無を用いた。

4. 研究成果

(1) 対象者の年齢、出産歴、体格

対象者の年齢の年齢は、閉経前後ともに、対照群よりも患者群の平均年齢が4-5歳高かった。統計学的有意差は認めなかったものの、閉経後では、患者群において「出産歴なし」の割合が高い傾向が見られた。閉経前では、「出産歴なし」の割合は、患者群と対照群で有意差はなかった。

表1 対象者の年齢分と出産歴(閉経の有無別)

| | 閉経前 | | 閉経後 | |
|-------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| | 対照群 (193名) | 患者群 (64名) | 対照群 (156名) | 患者群 (159名) |
| 年齢 <40 | 82 (42%) | 13 (20%) | 1 (1%) | 0 |
| 40- | 92 (48%) | 38 (59%) | 9 (6%) | 4 (3%) |
| 50- | 19 (10%) | 13 (20%) | 68 (44%) | 41 (26%) |
| 60- | 0 | 0 | 46 (29%) | 55 (35%) |
| 70- | 0 | 0 | 32 (21%) | 59 (37%) |
| 平均年齢 (95%信頼区間) | 40 (39, 41) | 44 (42, 45) | 61 (60, 63) | 66 (64, 67) |
| | P<0.001 | | P<0.001 | |
| 出産歴なし | 66 (34%) | 19 (30%) | 19 (12%) | 30 (19%) |
| | P=0.490 | | P=0.097 | |

図1 BMIの分布(閉経の有無別)

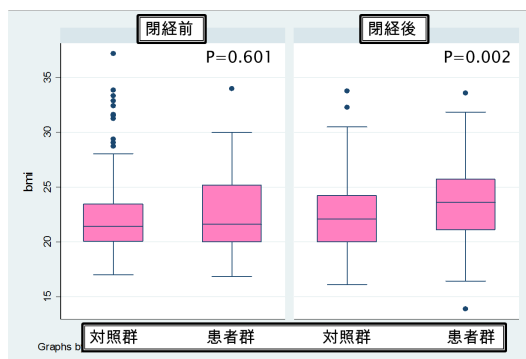


表2 面接時および20歳の時のBMIの分布(閉経の有無別)

| | 閉経前 | | 閉経後 | |
|----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 対照群 (193名) | 患者群 (64名) | 対照群 (156名) | 患者群 (159名) |
| BMI <19 | 23 (12%) | 5 (8%) | 22 (14%) | 15 (10%) |
| 19- | 141 (73%) | 42 (66%) | 110 (71%) | 88 (58%) |
| 25- | 29 (15%) | 17 (27%) | 24 (15%) | 48 (32%) |
| 平均BMI (95%信頼区間) | 22.2 (21.7, 22.7) | 22.4 (21.6, 23.3) | 22.3 (21.8, 22.8) | 23.5 (22.9, 24.0) |
| 20歳時BMI 25以上 | 11 (6%) | 3 (5%) | 5 (3%) | 13 (9%) |
| 20歳時BMI 平均 (95%信頼区間) | 20.6 (20.2, 21.0) | 20.6 (19.9, 21.2) | 20.4 (20.0, 20.8) | 21.1 (20.7, 21.6) |

閉経前においては、BMIの分布に有意差は認めなかったが、閉経後では、患者群のBMI(平均23.5)は対照群のBMI(平均22.3)よりも有意に高い方に分布していた(P=0.002)。一方、20歳時のBMIは、閉経の有無にかかわらず、有意差は認めなかった。

(2) 喫煙習慣

喫煙習慣の分布を検討した結果、閉経前後ともに、患者群の現在喫煙者の割合が高いことが確認され、特に閉経前の女性では有意差が認められた(P=0.011)。一方、受動喫煙については、閉経前では患者・対照群間に有意差はなかったが、閉経後では、患者群の受動喫煙の割合が26%と対照群の15%よりも有意に高かった(P=0.019)。

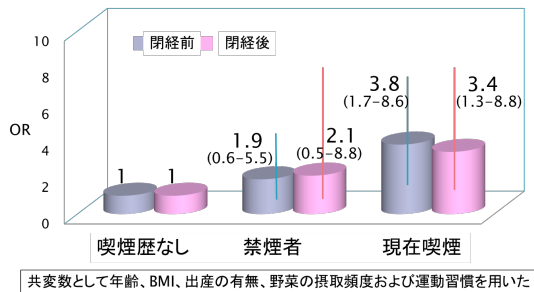
表3 喫煙習慣の分布(閉経の有無別)

| | 閉経前 | | 閉経後 | |
|-------|-------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| | 対照群 (193名) | 患者群 (64名) | 対照群 (156名) | 患者群 (159名) |
| 喫煙なし | 157 (81%) | 42 (66%) | 144 (92%) | 135 (85%) |
| 禁煙* | 16 (8%) | 6 (9%) | 4 (3%) | 6 (4%) |
| 現在喫煙 | 20 (10%) | 16 (25%) | 8 (5%) | 18 (11%) |
| | P=0.011 | | P=0.105 | |
| 受動喫煙# | 26 / 160 (16%) | 9 / 52 (17%) | 20 / 134 (15%) | 37 / 140 (26%) |
| | P=0.355 | | P=0.019 | |

*5年以上前に禁煙した者
#非喫煙者あるいは禁煙者における受動喫煙者(一部未回答)

多変量ロジスティック回帰分析結果を図2に示す。閉経前後のいずれにおいても、現在喫煙者の乳がんオッズ比が3.4~3.8と有意に高かった。

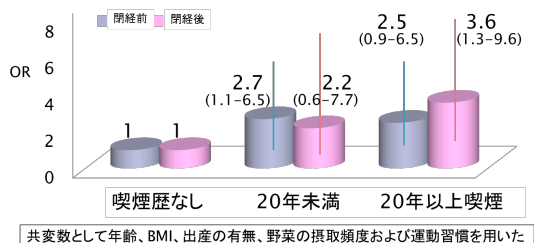
図2 喫煙習慣と乳がんリスク（閉経の有無別）



共変数として年齢、BMI、出産の有無、野菜の摂取頻度および運動習慣を用いた

喫煙期間と乳がんリスクとの関連を検討した結果、閉経後の女性では、喫煙期間が長いほど乳がんリスクが高くなる傾向を認めた。

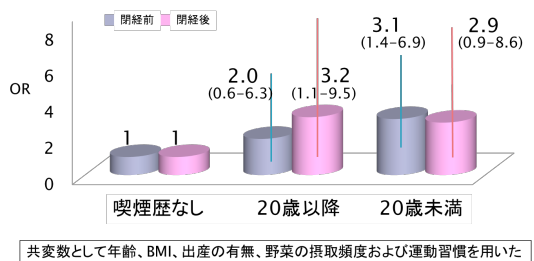
図3 喫煙期間と乳がんリスク（閉経の有無別）



共変数として年齢、BMI、出産の有無、野菜の摂取頻度および運動習慣を用いた

喫煙開始年齢と乳がんリスクとの関連を検討したところ、閉経前の女性では20歳未満で喫煙開始した場合にオッズ比3.1(95%信頼区間1.4-6.9)と有意に乳がんリスクが高く、閉経後の女性では20歳以降に喫煙開始することによってオッズ比が3.2と高くなっていた。喫煙期間が長いほど乳がんリスクが高くなるという上記の結果を考慮すると、閉経前の女性において、20歳未満の喫煙開始によるリスクの上昇が顕著となったことは矛盾しない。

図4 喫煙開始年齢と乳がんリスク（閉経の有無別）



共変数として年齢、BMI、出産の有無、野菜の摂取頻度および運動習慣を用いた

喫煙本数と乳がんリスクとの関連を検討した結果、閉経後の女性でははっきりとした量反応関係は見られなかった。一方、閉経全女性では、喫煙本数が多いほど乳がんリスクが高くなる傾向が確認された(傾向性のP値=0.012)。

表4 喫煙本数と乳がんリスク（閉経の有無別）

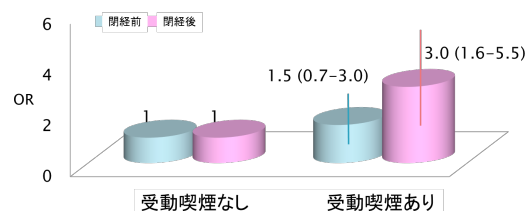
| 喫煙本数(/日) | オッズ比(95%信頼区間) | |
|-----------|-------------------|-------------------|
| | 閉経前 | 閉経後 |
| 10本未満 | 1.0 (referent) | 1.0 (referent) |
| 10-19本 | 0.4 (0.1, 2.1) | 2.4 (0.4, 16) |
| 20本以上 | 2.8 (0.4, 22) | 1.2 (0.1, 16) |
| 傾向性のP値 | 0.012 | 0.528 |

共変数として年齢、BMI、出産の有無、野菜の摂取頻度および運動習慣を用いた

(3) 受動喫煙

現在喫煙している者を除いて、職場および家庭における受動喫煙と乳がんリスクとの関連を検討した。特に閉経後の女性では、受動喫煙によってオッズ比が3.0(95%信頼区間1.6-5.5)と乳がんリスクが有意に高くなっていた。

図5 受動喫煙と乳がんリスク（閉経の有無別）



現在喫煙者は除く。共変数として年齢、BMI、出産の有無、野菜の摂取頻度および運動習慣を用いた

(4) 喫煙習慣と乳がんリスク（ホルモン受容体の発現有無別）

病理報告書でホルモン受容体の発現の有無を確認できた乳がん症例(116名)を対象として、ホルモン受容体発現の有無と喫煙習慣との相互作用を検討した。閉経全女性は、ホルモン受容体発現の確認ができた症例が少なかったため、閉経後の女性に限定して検討した。

年齢別によるホルモン受容体(HR)およびHER2の発現分布を表4に示す。いずれも年齢によって分布が異なる傾向は見られなかった。

表5 年齢群別にみたホルモン受容体とHER2発現分布

| | 年齢 | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| | 60歳未満 | 60-69歳 | 70歳以上 |
| 全体 (%) | 35 (100) | 42 (100) | 39 (100) |
| ER陽性 (%) | 24 (69) | 32 (76) | 33 (85) |
| PgR陽性 (%) | 16 (46) | 19 (45) | 26 (67) |
| HR陽性* (%) | 24 (70) | 32 (76) | 33 (85) |
| P for heterogeneity = 0.380 傾向性のP値 = 0.122 | | | |
| HER2陽性** (%) | 6 / 33 (18) | 6 / 37 (16) | 5 / 36 (14) |
| P for heterogeneity = 0.607 | | | |

* HR陽性: ER またはPgRのいずれかが陽性(免疫組織化学染色法)
** HER2の発現の有無は106名の症例が対象(FISH法)

HR 発現の有無別に、喫煙習慣と乳がんリスクとの検討を行った結果、能動的喫煙は、HR 陽性群で有意に乳がんリスクが高くなっていった(オッズ比: 4.4、95%信頼区間 1.1-15)が、統計学的に有意な相互作用ではなかった。一方、受動喫煙については、HR 発現の有無にかかわらず、有意な乳がんリスクの上昇を認めた。

表6 喫煙習慣と乳がんリスク(閉経後女性、ホルモン受容体発現の有無別)

| | オッズ比(95%信頼区間)* | |
|-----------------|----------------|----------------|
| | HR陽性** (N=89) | HR陰性 (N=27) |
| 喫煙歴なし | 1.0 (referent) | 1.0 (referent) |
| 禁煙者 | 0.6 (0.1, 3.7) | 3.6 (0.8, 16) |
| 現在喫煙 | 4.4 (1.1, 15) | 2.9 (0.5, 16) |
| 受動喫煙 (“なし”群と比較) | | |
| あり | 3.9 (1.7, 8.5) | 3.7 (1.2, 11) |

現在喫煙者は除く。
*共変数として年齢、BMIおよび出産の有無を用いた。
**HR陽性: ERもしくはPgRのいずれかが陽性

HER2 発現の有無別に喫煙習慣と乳がんリスクとの検討を行ったが、HER2 発現の有無にかかわらず、能動喫煙、受動喫煙のいずれによっても有意な乳がんリスクの上昇を認めた。相互作用も統計学的に有意でなかった。

表7 喫煙習慣と乳がんリスク(閉経後女性、HER2発現の有無別)

| | オッズ比(95%信頼区間)* | |
|-----------------|----------------|----------------|
| | HER2陽性 (N=17) | HER2陰性 (N=89) |
| 喫煙歴なし | 1.0 (referent) | 1.0 (referent) |
| 禁煙者 | 1.8 (0.2, 17) | 1.4 (0.3, 5.6) |
| 現在喫煙 | 5.3 (0.9, 32) | 3.9 (1.2, 13) |
| 受動喫煙 (“なし”群と比較) | | |
| あり | 4.5 (1.2, 17) | 4.0 (1.8, 8.8) |

現在喫煙者は除く。
*共変数として年齢、BMIおよび出産の有無を用いた。

(5) ベトナムにおける女性の喫煙状況

ベトナムハノイ市内の女性を対象として喫煙習慣に関する調査結果を示す。すべてがんの既往歴はない。ベトナムでは女性の喫煙率はいずれの年齢においても2%と低い一方で、受動喫煙の頻度は25%前後であり、日本と比較して高い傾向であった。

表8 ベトナム女性の喫煙習慣(年齢別)

| | 40歳未満 (55名) | 40-49歳 (117名) | 50-59歳 (157名) | 60歳以上 (166名) |
|------|-------------|---------------|---------------|--------------|
| 能動喫煙 | | | | |
| 喫煙なし | 54 (98%) | 115 (98%) | 154 (98%) | 163 (98%) |
| 喫煙あり | 1 (2%) | 2 (2%) | 3 (2%) | 3 (2%) |
| 受動喫煙 | | | | |
| なし | 39 (71%) | 86 (74%) | 118 (75%) | 127 (77%) |
| あり | 16 (29%) | 31 (26%) | 39 (25%) | 39 (23%) |

(6) まとめ

以上の結果より、閉経前、閉経後のいずれの女性においても、能動喫煙は乳がんリスクと有意な関連があり、閉経前女性では喫煙本数と、閉経後女性では喫煙期間との量反応関係があることが明らかとなった。また、閉経の有無にかかわらず受動喫煙と乳がんリスクとの有意な関連を認めた。これらの結果は、ホルモン受容体やHER2の発現の有無にかかわらず確認された。

<引用文献>

- Hanaoka et al., 2005 Int J Cancer, 114, 317-22.
- Lin et al., 2008 J Epidemiol, 18, 77-83.
- Nagata et al., 2006 Jpn J Clin Oncol, 36, 387-94.
- Ann and Duc, 2002 Jpn J Clin Oncol, 32(supplement 1), s92-7.
- Ishibe et al, 1998 Cancer Res, 58, 667-71.
- Huang et al., 1999 Cancer Res, 59, 4870-5.
- Meek and Finch, 1999 Environ Res, Section A 80, 9-17.
- Braithwaite et al., 2012 Breast Cancer Res Treat, 136, 521-33.

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)

[学会発表](計 2件)

郡山千早、秋葉澄伯、喫煙・受動喫煙による閉経後乳がんリスク：ホルモン受容体およびHER2発現別の検討、第75回日本癌学会、2016年10月8日、パンフィ

コ横浜（神奈川県・横浜市）
郡山千早、Breast cancer risk of active
and passive smoking by menopausal
status、アジア・太平洋がん予防機構学
術総会、2014年11月2日、ハノイ市（ベ
トナム）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

郡山 千早 (KORIYAMA, Chihaya)
鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授
研究者番号：30274814

(2) 研究分担者

秋葉 澄伯 (AKIBA, Suminori)
鹿児島大学・医歯学域医学系・教授
研究者番号：50145554

喜島 祐子 (KIJIMA, Yuko)
鹿児島大学・医歯学域附属病院・講師
研究者番号：60381175

(4) 研究協力者

金子 朋代 (KANEKO, Tomoyo)
Le Tran Ngoan (Le, Tran Ngoan)