

多目的コホート研究 (JPHC Study)

## 日本における大豆、イソフラボン、乳がんリスクの関係 (詳細版)



## 日本における大豆、イソフラボン、乳がんリスクの関係

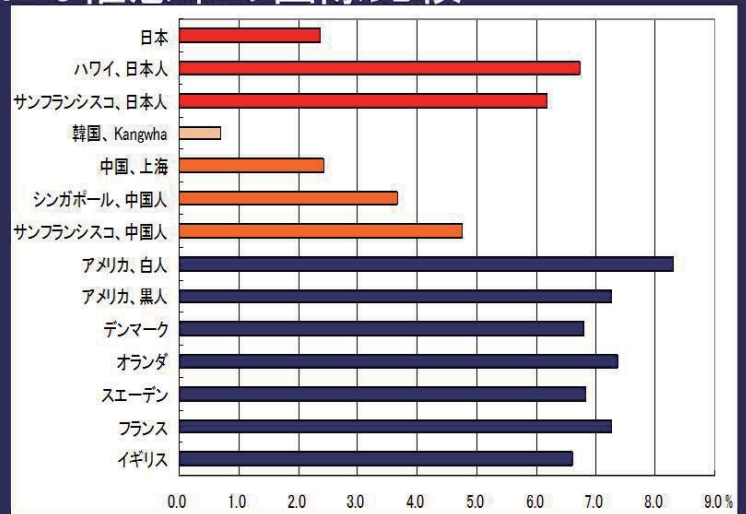
Journal of National Cancer Institute  
vol.95 No.12, June 18, 2003

1 日本における大豆、イソフラボン、乳がんリスクの関係

本内容は米国がん研究所雑誌(Journal of National Cancer Institute 2003; 95:906-913)に発表したものに準じたものです。

## 2 乳がん罹患率の国際比較

### 乳がん罹患率の国際比較

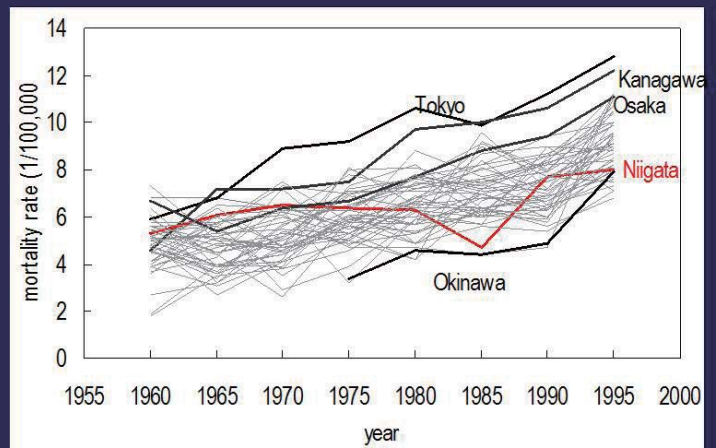


Source: Parkin, DM. et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII (1997)

図は国別・民族別の0歳から64歳までの乳がん累積罹患率を示しています(5大陸のがん罹患vol.7より)。乳がんの罹患率はアジアで低く、欧米で高くなっていますが、アジア人の中でも米国に移民した人では高くなっています。

## 3 都道府県別乳がん標準化死亡率の年次推移

### 都道府県別乳がん標準化死亡率の年次推移



Source: Statistics and Information Department, Ministry of Health and Welfare, Japan

この図は人口動態統計による都道府県別の乳がん標準化死亡率の年次推移を表しています。東京、神奈川、大阪、といった大都市で乳がん死亡率が高いことがわかります。

## なにが乳がん罹患率の差を引き起こしているのか？

- 乳がん罹患率は欧米で高く、アジアで低い
  - アジア人でも米国に移民した人では罹患率が高くなる
- 日本の中でも大都市で乳がん罹患率が高い
- 欧米的な生活習慣、特に食生活に原因があることが考えられる
  - では何が？

### 4 何が乳がん罹患率の差を引き起こしているのか？

## 日本の食卓と大豆製品



### 5 日本の食卓と大豆製品

写真はある日のある家の日本の食卓を示しています。豆腐、おから、納豆、大豆、みそ汁(おみそ、豆腐、油揚げ)、豆腐ハンバーグなど、多くの大豆製品を日常的に食べていることに気がつきます。

## 大豆イソフラボン

- 主に大豆にのみ含まれている**植物性エストロゲン**
  - 豆腐、みそ、納豆、大豆で摂取量の90%以上をカバー
- 動物実験で乳がんに対する予防効果
  - 抗エストロゲン作用、抗酸化作用など
- アジアでは非常に多く食べられているが、欧米ではほとんど食べられていない
  - **日本人の摂取量はアメリカ白人の700倍**
- アジアで低く、欧米で高い**乳がんを防ぐ効果**があるのではないかと推測
  - アジアでしか研究ができない

### 6 大豆イソフラボン

大豆には植物性エストロゲンのひとつであるイソフラボンが含まれています。これはその形が女性ホルモンに似ていることから動物実験などにおいて、乳がんを抑制する効果があることが知られています。また、大豆製品はアジア諸国で多く食べられていますが、欧米ではほとんど食べられていません。我々の研究では日本人と米国白人では700倍も摂取量が違うというデータもあります。この摂取量の差がアジアと欧米の乳がん罹患の差と関連しているのかもしれませんが、しかもこの研究はアジアでしかできないのです。

## これまでの疫学研究のまとめ

- 4つの前向きコホート研究
  - 日本で2つ、米国で2つあるがどれも乳がんリスクと関連見られず
- 9つの後ろ向きケース・コントロール研究
  - 日本、アジア系米国人、北米白人などあわせて9つあり、乳がんリスク減少と関係あるものとなないものがあり、結果は一致しない

### 7 これまでの疫学研究のまとめ

動物実験で乳がんを減少させる効果があっても、それが必ずしも人間に対しても同じとは限りません。人間に対しての研究結果が必要となります。人間に対しての観察研究のことを疫学研究といいます。これまでの疫学研究では大豆製品摂取と乳がん罹患が関係しているとはっきり結論できるものはありませんでした。

## 8 大豆製品は本当に乳がんを減らすのか？

そこで我々は厚生労働省研究班による「多目的コホート研究」を用いて大豆製品摂取とそこから計算されるイソフラボンと乳がん罹患との関係を調べました。



# 大豆製品は本当に乳がんを減らすのか？

## 厚生労働省研究班による「多目的コホート研究」からの結果

## 9 厚生労働省多目的コホート研究(JPHC Study) コホート I



厚生労働省研究班による「多目的研究(JPHC Study)」は厚生労働省のがん研究助成金による指定研究で、国内11保健所地域約14万人の地域住民を対象とした保健所を調査の基盤とする前向きコホート研究です。本研究は、そのうち1990年に開始した(コホートI) 4保健所管内14市町村に住民登録されていた40~59歳の女性27,435人を対象として行いました。

## 対象者とデータ

- 厚生労働省研究班「多目的コホート研究」コホート I 地区対象者のうち、以下を除く 21,852 人の女性
  - 葛飾区在住者、1990 年のアンケートに答えてない方、アンケートにがんの既往ありと答えた方、追跡期間中に外国人であることやはじめからいなかったことが判明した方
- 1990 年の自記式アンケート
  - 喫煙、食生活(38 項目)、身体活動、既往歴、職業、教育歴、性格、出産歴など
- がん罹患の把握
  - 研究班で設立したがん登録システム
    - 病院からの報告、県がん登録、人口動態統計死亡票を手続きを経て利用
  - 1990 年から 1999 年の間に発症した 179 人の乳がん罹患を把握
- 解析方法
  - アンケートから把握した大豆およびイソフラボン摂取量とその後の乳がん罹患との関係を解析
  - 他の要因を調整した Cox 回帰で相対リスク(ハザード比)を推定

### 10 対象者とデータ

厚生労働省研究班「多目的コホート研究」のコホート I 地区対象者のうち、がん罹患を把握していない葛飾区在住者、1990 年のアンケートに答えてない方、アンケートにがんの既往ありと答えた方、追跡期間中に外国人であることやはじめからいなかったことが判明した方を除く 21,852 人の女性を本研究の対象者とした。1990 年の自記式アンケートを用いて、喫煙、食生活(38 項目)、身体活動、既往歴、職業、教育歴、性格、出産歴などを把握しました。また、研究班で設立したがん登録システムを用いてがん罹患を把握しました。このがん登録は、病院からの報告、県がん登録、人口動態統計死亡票などを手続きを経て利用することによってデータを集めています。上記対象者の中で 1990-1999 年までの 10 年間に 179 人の乳がん罹患を把握しました。これらのデータを用いて、アンケートから把握した大豆およびイソフラボン摂取量とその後の乳がん罹患との関係を調べました。解析方法として、他の交絡要因を調整した Cox 回帰で相対リスク(ハザード比)を推定しました。

## 大豆製品とイソフラボン摂取量の推定

- 自記式アンケート中、大豆製品は 2 項目
  - 「みそ汁」
    - : ほとんど飲まない、週に 1-2 杯、週に 3-4 杯、ほとんど毎日(毎日飲む場合、さらに杯数を尋ねている)→
    - 毎日 1 杯未満、1 日 1 杯、1 日 2 杯、1 日 3 杯以上に再カテゴリ化
  - 「大豆、豆腐、油揚げ、納豆」
    - ほとんど食べない、週に 1-2 回、週に 3-4 回、ほとんど毎日→
    - 週に 1-2 回以下、週に 3-4 回、ほとんど毎日に再カテゴリ化
  - 「イソフラボン」
    - 上記 2 項目からイソフラボン成分表\*を用いて摂取量を計算→
    - 摂取量順に少ないほうから順に 4 カテゴリ化
- いずれの摂取量についても、概ね把握できていることを確認済み\*

### 11 大豆製品とイソフラボン摂取量の推定

\* Tsubono et al. Journal of Epidemiology 2003;13:S125-S133.

自記式アンケート中、大豆製品は「みそ汁」「大豆、豆腐、油揚げ、納豆」の 2 項目でした。

「みそ汁」に対して、ほとんど飲まない、週に 1-2 杯、週に 3-4 杯、ほとんど毎日(毎日飲む場合、さらに杯数を尋ねている)と尋ねています。ほとんど毎日未満の人が少なかったため、毎日 1 杯未満、1 日 1 杯、1 日 2 杯、1 日 3 杯以上の 4 つに再カテゴリ化しました。

「大豆、豆腐、油揚げ、納豆」に対して、ほとんど食べない、週に 1-2 回、週に 3-4 回、ほとんど毎日と頻度を尋ねています。週 1-2 回以下の人が少なかったため、週に 1-2 回以下、週に 3-4 回、ほとんど毎日の 3 つに再カテゴリ化しました。「イソフラボン」については、上記 2 項目からイソフラボン成分表\*を用いて摂取量を計算し、摂取量順に少ないほうから順に 4 カテゴリ化しました。いずれの摂取量についても妥当性研究を行い、概ね正しく把握できていることを確認してあります。

## イソフラボン摂取と他の因子との関係

### □ 多くの人が大豆製品を摂取

- 「みそ汁」をほとんど飲まない人が2.7%、毎日飲む人が74.8%
- 「大豆、豆腐、油揚げ、納豆」をほとんど食べない人が2.2%、ほとんど毎日食べる人が45.4%

### □ イソフラボン摂取と正の関連

- 年齢、閉経、喫煙歴、受動喫煙、総摂取エネルギー、魚、肉、野菜、果物摂取

### □ イソフラボン摂取と負の関連

- 妊娠回数、初回妊娠年齢、教育歴、アルコール摂取

### □ イソフラボン摂取と関連なし

- 良性腫瘍既往歴、乳がんの家族歴、初潮年齢、ホルモン剤使用、身長、体重、肥満度、余暇の身体活動

## 12 イソフラボン摂取と他の因子との関係

大豆製品の摂取状況を見ると、「みそ汁」をほとんど飲まない人が2.7%、毎日飲む人が74.8%で、「大豆、豆腐、油揚げ、納豆」をほとんど食べない人が2.2%、ほとんど毎日食べる人が45.4%でした。イソフラボン摂取と他の因子との関係をみると、イソフラボン摂取と正の関連が見られたものは、年齢、閉経、喫煙歴、受動喫煙、総摂取エネルギー、魚、肉、野菜、果物摂取であり、イソフラボン摂取と負の関連が見られたものは、妊娠回数、初回妊娠年齢、教育歴、アルコール摂取でした。イソフラボン摂取と関連が見られなかったものは、良性腫瘍既往歴、乳がんの家族歴、初潮年齢、ホルモン剤使用、身長、体重、肥満度、余暇の身体活動でした。

## 「みそ汁」と乳がんリスク



**みそ汁摂取が多いほどリスクが低い！**

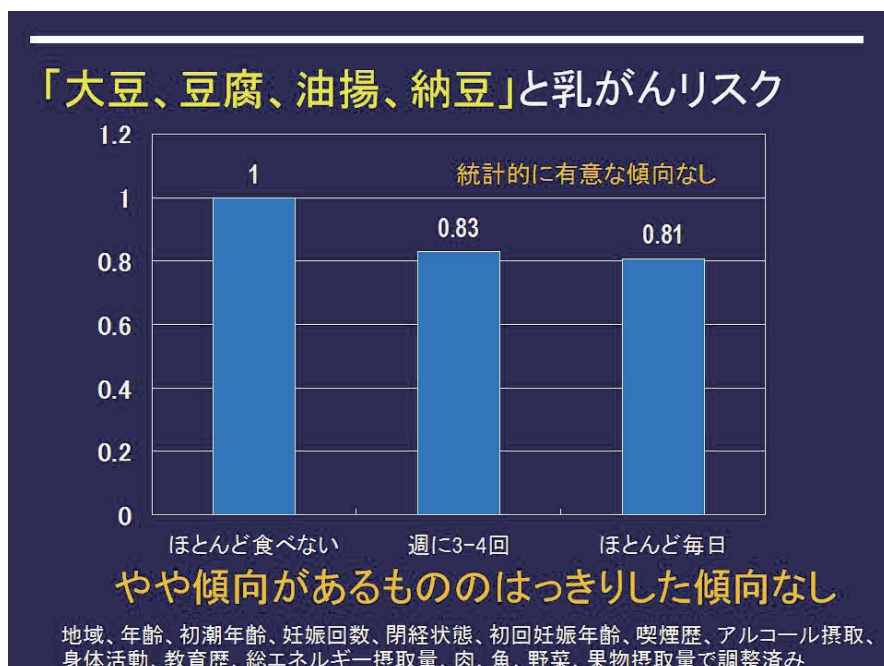
地域、年齢、初潮年齢、妊娠回数、閉経状態、初回妊娠年齢、喫煙歴、アルコール摂取、身体活動、教育歴、総エネルギー摂取量、肉、魚、野菜、果物摂取量で調整済み

## 13 「みそ汁」と乳がんリスク

「みそ汁」摂取と乳がんリスクとの関係を調べました。縦軸には1日1杯未満を基準とする各摂取カテゴリの調整済みハザード比を示しています。個々のカテゴリで統計的に有意な関連は見られませんが、摂取量が増えるに従って乳がんリスクが減少するという傾向が有意に観察されました。

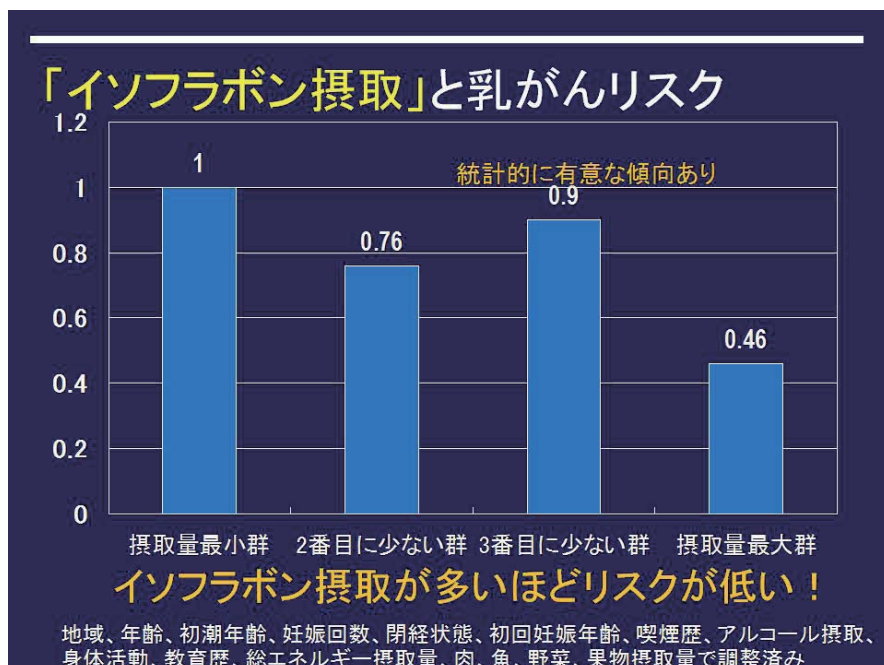
# 14 「大豆、豆腐、油揚げ、納豆」と乳がんリスク

「大豆、豆腐、油揚げ、納豆」摂取と乳がんリスクとの関係を調べました。縦軸には1日1杯以下を基準とする各摂取カテゴリの調整済みハザード比を示しています。個々のカテゴリで統計的に有意な関連は見られませんでした。やや傾向があるものの、摂取量が増えるにしたがって乳がんリスクが減少するという傾向は統計的に有意ではありませんでした。

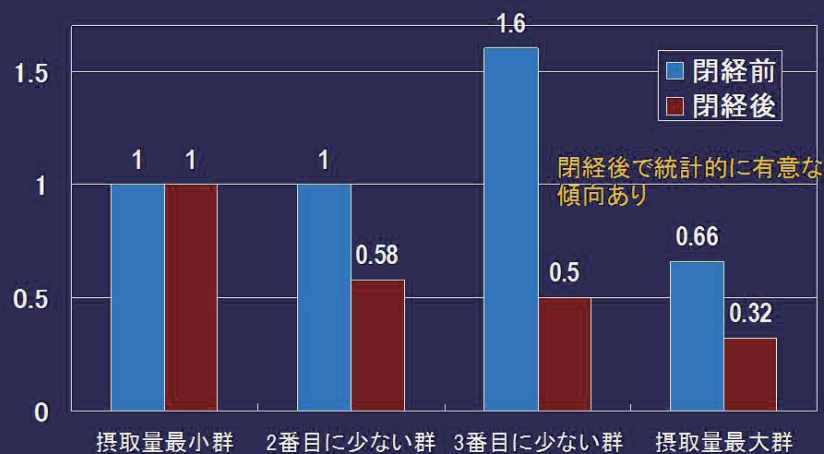


# 15 「イソフラボン摂取」と乳がんリスク

「イソフラボン摂取」と乳がんリスクとの関係を調べました。縦軸には摂取量最小群を基準とする各摂取カテゴリの調整済みハザード比を示しています。摂取量最大群のカテゴリで統計的に有意なリスクの減少が見られた上に、摂取量が増えるにしたがって乳がんリスクが減少するという傾向も有意に観察されました。



## 閉経状態別に見たイソフラボン摂取と乳がんリスク



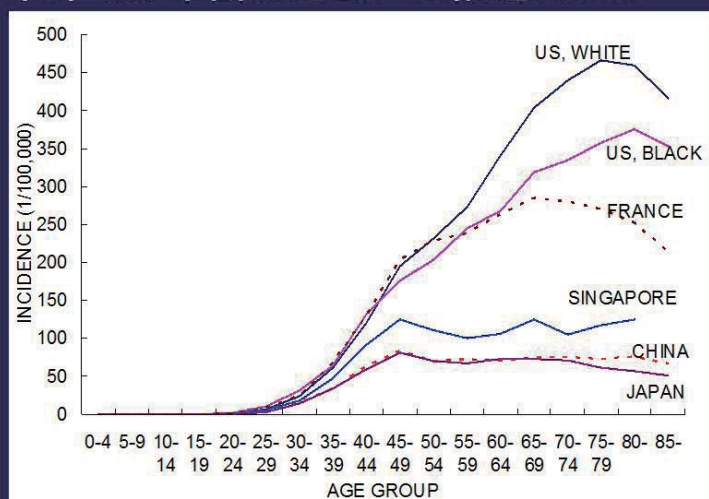
## 閉経後でより強い関連

地域、年齢、初潮年齢、妊娠回数、初回妊娠年齢、喫煙歴、アルコール摂取、身体活動、教育歴、総エネルギー摂取量、肉、魚、野菜、果物摂取量で調整済み

## 16 閉経状態別に見たイソフラボン摂取と乳がんリスク

アンケート回答時の閉経状態別に見た「イソフラボン摂取」と乳がんの関係調べました。縦軸には摂取量最小群を規準とする各摂取カテゴリの調整済みハザード比を示しています。赤で示した閉経後の対象者に対し、摂取量最大群のカテゴリで統計的に有意なリスクの減少が見られた上に、摂取量が増えるにしたがって乳がんリスクが減少するという傾向も有意に観察されました。閉経前の対象者に対しては、明らかな関連が見られませんでした。

## 参考：国別年齢別乳がん罹患リスク



## 17 参考：国別年齢別乳がん罹患リスク

この図は国別年齢別乳がん罹患リスクを表しています。日本と欧米の差は特に50歳以上で大きくなっていることがわかります。これはイソフラボン摂取が閉経後の乳がんリスクの減少と特に関係があるという先ほどの結果でうまく説明できるといえるかもしれません。

## 本研究の長所と短所

### □ 長所

- 一般住民の方を対象とした前向き研究である
  - 乳がんの死亡でなく罹患を用いている
  - 妥当性が確認されたアンケート票を用い、大豆に加えてイソフラボンの摂取量も調べている
  - 現代日本というイソフラボン摂取において多くのばらつきを持つ国で研究を行っている
    - 欧米では一律に摂取が低く、日本の過去の研究では一律に高い
- 過去の研究との結果の違いの理由と考えられる

### □ 短所

- 乳がん患者の数がそれほど多くない
- アンケートに2項目しか大豆製品が含まれていない
- 他の因子の影響を十分に排除できていない可能性

## 18 本研究の長所と短所

本研究の長所と短所を挙げます。長所として、①一般住民の方を対象とした前向き研究であることが挙げられます。前向きに調べることによって、病気になってから過去の食生活を振り返った場合に生じる思い出しバイアスを防ぐことができますし、一般住民の方を対象にすることによって、ある特定の職業集団を用いた研究などよりも、結果がただちに一般の方に当てはめることができます。②乳がんの死亡でなく罹患を用いていることが挙げられます。乳がんは一度かかってもその後の治療で十分長生きすることができる病気です。したがって、乳がん死亡に対するリスクを調べても、乳がんになった後の治療などの影響も含まれ、正しく「乳がんになる」リスクを調べることはできません。ただ、罹患を調べることは、乳がんになった人を把握する必要があり、特別なシステムが必要です。本研究では高精度のがん登録を運営・維持することによって罹患に対するリスクを調べることができました。③妥当性が確認されたアンケート票を用い、大豆に加えてイソフラボンの摂取量も調べています。アンケートによる大豆製品の摂取量やイソフラボンの摂取量が妥当であるかどうかをより正確な摂取量推定値が得られる食事記録や血清中のイソフラボン濃度と比べることによって調べました。結果として、大規模な研究を行う上では妥当といえる精度の摂取量推定値が得られることが確認されています。④現代日本というイソフラボン摂取において多くのばらつきを持つ国で研究を行いました。大豆やイソフラボンの摂取量は欧米では一律に摂取が低く、日本の過去の研究では一律に高いことはよく知られています。これまでの研究ではっきりと大豆製品と乳がんリスクの関係が見られなかった理由のひとつはこの摂取量のばらつきの少なさではないかと考えられます。短所としては、①乳がん患者の数がそれほど多くないことが挙げられます。ただ、これが大きな問題になるのは、差が見られなかった場合であり、もしもっと多くの数があればより強い関連が見られたかもしれません。②アンケートに2項目しか大豆製品が含まれていません。確かに、2項目では大豆製品ごとの細かい検討ができません。ただし、本研究で尋ねている、「みそ汁」、「大豆、豆腐、油揚げ、納豆」で総イソフラボン摂取量の90%以上をカバーすることも調べられているため、総イソフラボン摂取量との関連を見るにはそれほど問題はないと考えられます。③他の因子の影響を十分に排除できていない可能性があります。できる限り多くの変数で調整したり、いろいろなモデルを用いて調整しても結果は変わりませんでした。しかし、これを持ってすべての要因が調整できている保障にはなりません。これは我々の研究に限らず、観察研究の限界でもあります。これを完全に克服するためには、ランダムにイソフラボン摂取量を割り付けるランダム化比較試験を行うほかないでしょう。

## まとめと今後の課題

- 厚生労働省研究班による「多目的コホート研究」という前向き疫学研究で、
  - 「みそ汁」と「イソフラボン」は乳がんリスクの減少と関連が見られた
  - 「大豆、豆腐、油揚げ、納豆」とは明確な関連見られず
  - 閉経後女性の乳がんリスク減少に対して特に顕著な関連が見られた
- 今後の課題
  - 多目的コホート研究の他地区も加え、より多くの対象者を用いた研究
  - 追跡期間を延長し、より多くの乳がん患者を把握
  - 血清中のイソフラボン濃度と乳がんリスクとのより直接的な関連を調べる

### 19 まとめと今後の課題

まとめますと、私たちは厚生労働省研究班による「多目的コホート研究」という前向き疫学研究で、①「みそ汁」と「イソフラボン」摂取量と乳がんリスクの減少との間に関連が見られました。②「大豆、豆腐、油揚げ、納豆」とは明確な関連見られませんでした。③閉経後乳がんリスク減少に対して特に顕著な関連が見られました。今後の課題として、①「多目的コホート研究」の他の地区も加え、より多くの対象者を用いた研究、②追跡期間を延長し、より多くの乳がん患者を把握、③血清中のイソフラボン濃度と乳がんリスクとのより直接的な関連を調べる、ことにより、さらに確かな結論が得られると思われます。

## 本研究の研究関連組織(1990-1999)

国立がんセンター: 津金昌一郎(主任研究者)、佐々木敏、祖父江友孝

国立循環器病センター: 緒方絢、馬場俊六

岩手県二戸保健所: 宮川慶吾、斉藤文彦、小泉明、佐野譲

秋田県横手保健所: 宮島嘉道、鈴木紀行、長澤信介

長野県佐久保健所: 真田英機、畑山善行、小林文宗、内野英幸、白井祐二、近藤俊明

沖縄県石川保健所: 岸本幸政、高良栄吉、金城マサ子、譜久山 民子

協力研究者: 松島松翠、夏川周介(佐久総合病院)、渡辺昌、赤羽正之(東京農大)、小西正光(愛媛大学)、磯博康(筑波大学)、相村春彦(浜松医大)、坪野吉孝(東北大学)、兜真徳(環境研)、富永祐民(愛知がんセンター)、飯田稔、佐藤真一(大阪府立成人病センター)、山口百子、松村康弘(国立健康栄養研)、その他

### 20 本研究の研究関連組織(1990-1999)

平成元年度から10年度までの間に、分担研究者として本研究に参加した者の一覧である。本研究は、その他にも研究の参加者、保健所や市町村の関係者など、数多くの人々の協力のもとに、実施されてきた。本研究は、厚生労働省がん研究助成金による指定研究班「多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究」による共同研究である。