

# 年齢・時代別に観測されたデータの分析による 乳癌と肝臓癌の因果関係の考察

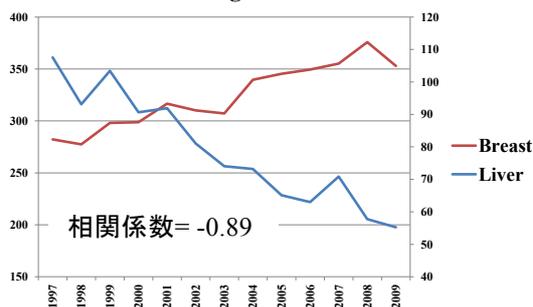
張替 勝也† 華山 宣胤‡  
尚美学園大学† 尚美学園大学‡

## 1.はじめに

病理学研究の分野では、エストロゲンの存在する乳房において、大豆イソフラボンはエストロゲンに対する拮抗作用を誘発し、乳癌リスクを減少させる効果があるとされている(Charles E.Wood1 et al.,2006)。一方で、大豆製品を多量に摂取する女性は、少量を摂取する女性よりも肝臓癌を発症する可能性が3~4倍であることも知られている。なぜなら、エストロゲンが持つ肝臓癌を抑制する働きをイソフラボンが妨げるからである(<http://www.hepcaustralia.com.au>)。このように、イソフラボンは乳癌リスクを減少させ、肝臓癌リスクを増加させる環境因子と考えることができる。

このような乳癌と肝臓癌に逆の働きをする環境因子の影響は、特に閉経後の女性に顕著だと言われている。実際、55~59歳の10万人当たりの女性の乳癌と肝臓癌の死亡数について相関分析を行うと、-0.89という強い負の相関関係が見られる。しかし、これは見かけ上の相関関係である可能性を否定できない。なぜなら、乳癌は時代ともに増加傾向であり、一方で、肝臓癌は時代ともに減少傾向を示しているからである。

Death rates of breast and liver cancer per 100 thousands Japanese women aged 55-59



そこで、本研究では年齢・時代別に観測されたデータの分析に基づいて、乳癌リスクを減少させるが、一方で肝臓癌リスクを増加させる環境因子が存在するかどうかを、統計学的観点から検討する。

A study of association between the risks on breast and liver cancer for females based on data given by age and period

† Katsuya Harigae Shobi University

‡ Nobutane Hanayama Shobi University

## 2.手順

イソフラボン効果は、肝臓癌のリスクを増加させることが知られているが、肝臓癌の主な原因はC型肝炎ウイルスへの感染である。そこで、イソフラボンの影響を抽出するためには、このC型肝炎ウイルスへの感染の影響を取り除く必要がある。

この目的のため、本研究では次の知見に注目する(Kurahashi N et al.,2009)。

- (i)女性の体内では、大豆に含まれるゲニステインとダイゼインが肝細胞癌のリスクの増加と関連している。
- (ii)イソフラボンと肝臓癌との関連は、男性の体内では認められなかった。

これらの知見に基づいて「女性の肝臓癌に関する環境効果から、男性の肝臓癌に関する環境効果を差引いたものが、イソフラボンの効果である」と仮定する。

以上から、本研究は以下の手順で行う。

- (1) 女性の乳癌と男女の肝臓癌の環境効果を推定する。
- (2) 男女間の環境効果の差を算出する。
- (3) 女性の乳癌の環境効果と肝臓癌の環境効果の男女差の相関係数の有意性を検定する。

## 3.データとモデル

本研究で分析するデータは、表1に示されるような年齢・時代別に観測されたデータである。

表1 女性の肝臓癌の死亡者数 10万人当たり

age	Period							
	1970-74	1975-79	1980-84	1985-89	1990-94	1995-99	2000-04	2005-09
55~59	14.5	13.7	12.7	13.7	12.5	10.5	8.2	6.3
60~64	22.8	21.1	21.8	23.0	25.0	26.4	18.4	12.7
65~69	35.8	32.9	32.3	35.4	38.4	47.2	40.4	27.0
70~74	50.5	46.9	46.6	48.6	51.9	62.0	64.4	54.5
75~79	66.4	62.1	63.9	62.0	65.6	75.6	78.9	78.1

一般的に、年齢・時代別に観測されたデータの分析には、年齢・時代・コホートモデルを用いた分析が主流であるが、本研究で抽出を試みるのは、環境(生活環境、社会環境、衛生環境を含む)への暴露の効果である。

そこで、本研究では環境効果を含む年齢・時代・環境(APE)モデルを用いる。APEモデルは、次式のように表されるモデルである：

$$\log \eta_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \sum_{k=j-i+1}^{j-1} \xi_k$$

ただし、 $\alpha_i$ は年齢効果、 $\beta_j$ は時代効果、 $\xi_k$ は環境効果である。

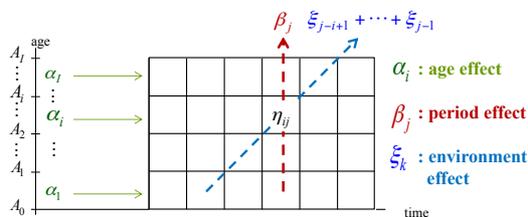


図1 レクシス図を用いたAPEモデル図解

3つの効果はレクシス図を用いて図1のように説明される。また、時代効果と環境効果の違いは図2のように表される。

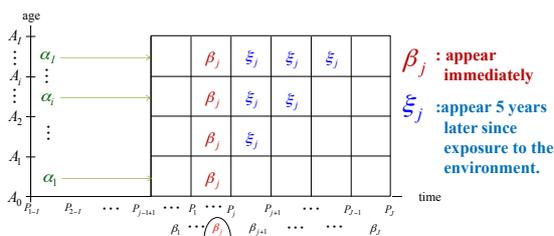


図2 時代効果と環境効果の違いの図解

#### 4. 結果

APEモデルをデータへ当てはめた結果は次の通りである。

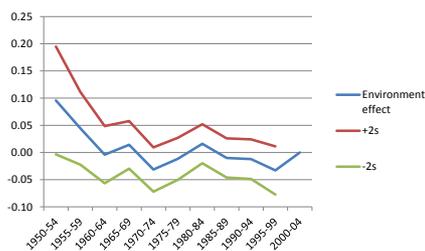


図3 乳癌の環境効果

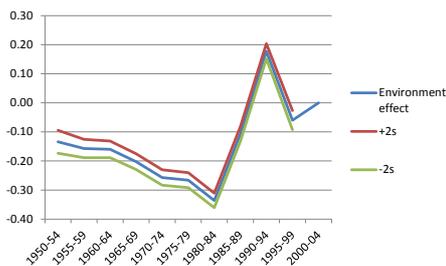


図4 男性の肝臓癌の環境効果

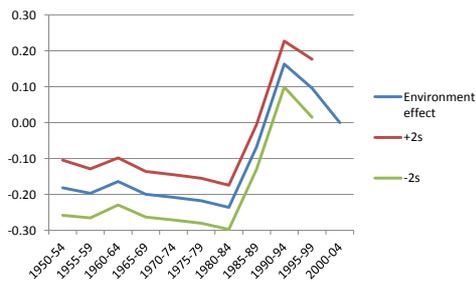


図5 女性の肝臓癌の環境効果

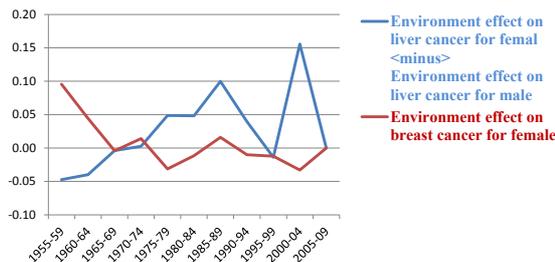


図6 乳癌と男女の肝臓癌の差の環境効果

女性の乳癌の環境効果と肝臓癌の環境効果の男女差を分析すると、相関係数は-0.62、P値は0.04と、有意に負の相関関係があるという結果が得られた。

Correlation Coefficient	t Stat	P-value
-0.62	-2.37	0.04

#### 5. まとめ

年齢・時代別に観測されたデータに基づいた分析により、乳癌のリスクを減少させるが、肝臓癌のリスクを増加させる環境因子が存在することが確かめられた。このことから、イソフラボンの効果の存在を伺い知ることができた。

#### 参考文献

Charles E. Wood<sup>1</sup>, Thomas C. Register<sup>1</sup>, Adrian A. Franke<sup>2</sup>, Mary S. Anthony<sup>1</sup>, and J. Mark Cline<sup>1</sup>. Dietary Soy Isoflavones Inhibit Estrogen Effects in the Postmenopausal Breast. *Cancer Res* 2006;66:1241-1249.

High soybean consumption increases risk of liver cancer in women: survey.

<http://www.hepcaustralia.com.au/symptoms-news/high-soybean-consumption-increases-risk-of-liver-cancer-in-women-survey>

Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S. Isoflavone consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma in a population-based prospective cohort of Japanese men and women. *JPHC Study Group Int J Cancer*. 2009 Apr 1;124(7):1644-9.