

Age-specific incidence rates of breast cancer among Japanese women increasing in a conspicuous bimodal distribution pattern

Proceedings of Singapore Healthcare
1-4
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/2010105820948899
journals.sagepub.com/home/ps
SAGE

短報 (シンガポールヘルスケア紀要)

明瞭な二峰性分布パターンで増加する日本人女性の年齢階層別乳がん発症率

徳嵩 七海¹ 牛山 理央奈¹ 松林 京香¹ 青木 雄次²

1. 松本大学人間健康学部健康栄養学科
2. 松本大学大学院健康科学研究科

抄録

乳がんの発生率は、生殖および生活様式の西洋化とともに、東アジアや東南アジアで増加している。このような西洋化は、内因性および外因性エストロゲン両者に対する乳房組織の累積的な暴露に関係していると考えられている。アジア系アメリカ人女性における移民研究は、乳がんの危険因子が調整可能であることを示唆している。2005年、2010年、および2015年に日本人女性の乳がんの発生率と子宮体がんおよび大腸がんの発生率と比較した場合、5歳毎の年齢階層別乳がん発生率が45~49歳と60~64歳の年齢グループに2つのピークをもつ二峰性分布パターンのまま、この10年間で明らかに増加したことは注目に値する。関連する文献から、日本人女性の肥満の頻度の低さと大豆製品またはイソフラボンの摂取が、日本人の閉経後の女性の乳がん発生率の増加の程度を抑制することにより、この二峰性分布パターンに寄与しているのではないかと推測される。肥満に関連する食習慣に関して、高カロリー食品の摂取は閉経前と閉経後の両方の女性のエストロゲン受容体陽性乳がんの発生と関連していることが全世界的に報告されている。また、インスリンまたはインスリン様成長因子Iの分泌を増強する炭水化物または牛乳の高摂取は、主に閉経後の女性のエストロゲン受容体陰性乳がんの発症に関連付けられることも報告されている。日本人女性の乳がんの二峰性発生率の背後にある病因または調整可能な要因を明らかにするための研究が必要である。

キーワード：乳がん 年齢階層別発症 肥満 食習慣 閉経状態

緒言

乳がんは多くの国（154/185）で最も高頻度に診断されるがんであり、2018年には推定210万人が診断されている。乳がんの発症率は、一般に北アメリカと西ヨーロッパに多く、アフリカとアジアの多くの国では少ない¹。乳がん階層別発症率は、アジアと西欧諸国とは異なっている。年齢階層別乳がん発症が西欧諸国では年齢とともに増加するのに対して、日本と韓国では40–50歳にピークがあるベル型パターンを、シンガポールとフィリピンではそのピーク後平坦となるパターンを示していると、乳がんのワーキンググループは2002年の世界のがん発症推定値を用いて記載した²。ワーキンググループは、アジアと西欧諸国におけるその年齢階層別発症パターンは、シンガポールでみられているパターンに近づいていくだろうと予想した。乳がんの発症にはエストロゲンが重要な役割をしていると考えられている³。乳防組織に対する内因性および外因性のエストロゲン暴露の集積に係る生殖やライフスタイルの西洋化とともに、乳がんの発症率が東と東南アジアで増加している^{4,5}。

この短報で私たちは、日本人女性の年齢階層別乳がん発症率が、閉経前と後に2つのピークを持つ明瞭な二峰性の分布パターンで増加していることを示す。その乳がんの二峰性発症率の病因について、食習慣など調整可能な因子との関係で関連文献をもとに推測する。

結果と考察

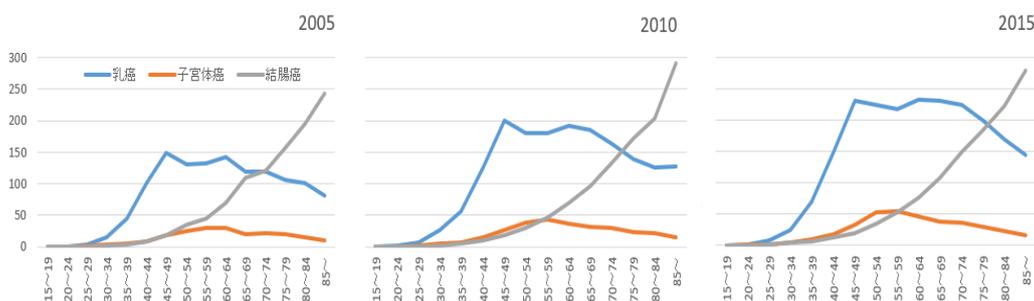


図1. 2005年、2010年、2015年の女性の乳房・子宮体部・大腸（直腸除く）の5歳ごとの年齢階層別がん発生率（人口10万人あたり）を示す。それぞれ国立がんセンターがん情報サービスの全国的な推計を用いた。

図1は、日本の国立がんセンターのがん情報サービスの全国推定値を使用した2005年、2010年および2015年の日本人女性の乳房、子宮体及び大腸の年齢階層別がん発生率（人口10万にあたり）を示している。注目すべきは、5歳毎の年齢階層別の乳がんの発生率は、45～49歳と60～64歳の年齢層に2つのピークをもつ二峰性の分布パターンのまま10年間明らかに増加していることである。同じようにエストロゲンの影響を受けると考えられている子宮体がんの発生率は、乳がんの発症率よりも低かったが、55～59歳に単一のピークをもつベル型パターンで同時期に増加していた。対照的に、西洋諸国の乳がんの発生率と幾

分類した年齢とともに増加する大腸がんの発生率は、日本の国民がん登録研究グループが予測していたように 2015 年には減少した⁷。この日本女性における年齢階層別がん発生率の 3 つの異なるパターンは、生殖およびライフスタイルパターンの西洋化に関連して乳がんの病因を推定するのに興味をそそられる。妊娠歴、ホルモン補充療法の利用、体格指数 (BMI) によって評価される肥満度など、乳がんのリスク要因が調整可能であることは、アジア系アメリカ人移民女性で増加する乳がん発生率によっても示唆される⁴。

2 成分混合モデルから、乳がん発生率の二峰性の年齢階層別分布は、分子的特徴に関係なく、閉経前と閉経後の成分がどのような組成かによって変化することが推測されている⁸。米国と日本の 1978 年から 1997 年の期間の乳がん発生率を調べた研究では⁹、白人とアフリカ系アメリカ人は二峰性 (早期および晩期) の乳がん集団を有し、大阪府の日本人は早期発症の乳がん集団だけであった。ハワイの日系アメリカ人の年齢階層別乳がん発生率は高かったが、最も初期の暦による期間 (1978-1982) では大阪の地元日本人の発生率に類似しており、その後の暦による期間ではとくに閉経後の女性において白人やアフリカ系アメリカ人の発症率にまで増加した。その著者らは、アメリカ人と日本人の乳がん発生率の違いは、米国よりも日本での肥満の有病率をはるかに低いことと、2000 年まで日本ではマンモグラフィ検診が実施されていなかったことに部分的には起因していると推測した。1978 年から 1982 年のハワイの日系アメリカ人の年齢階層別乳がん発生率が、片対数グラフで二峰性分布パターンのように見えることは興味深いことであった。日本では過体重や肥満の人の頻度が非常に低いと考えられたため¹⁰、本研究で示した日本人女性の 2 つのピークが目立つ二峰性分布パターンと肥満の関連を調べた。

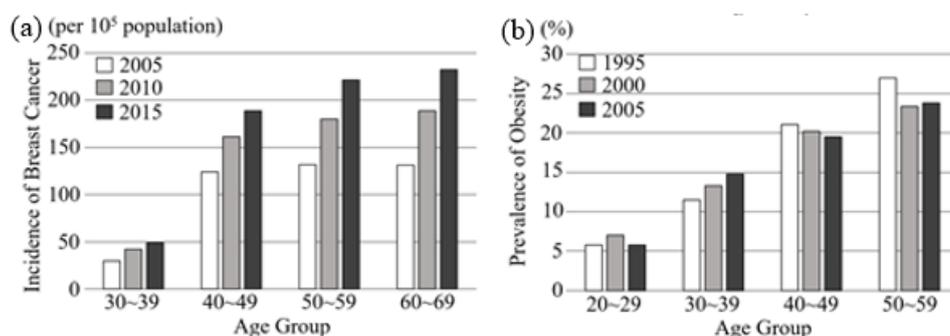


図 2. 日本人女性における乳がんの 10 歳ごとの年齢階層別発生率 (人口 10 万人あたり) (a) とその乳癌発生率が得られた年の 10 年前の肥満 (BMI25 以上) の頻度 (b) との比較。国立がんセンターと国立衛生栄養研究所から別々に得た全国のデータ。

図 2 には、日本の国立衛生栄養研究所によって報告された妊娠または授乳のない日本人女性における年齢階層別年齢別の肥満頻度 (BMI > 25kg/m²) に合わせるために、5 年ではな

く10年ごとに再グループ化した場合の乳がんの年齢階層別発生率を示している。まず認められたことは、10年の期間で再グループ化されると、乳がん発生率の年齢階層別分布が目立つ2つのピークが隠されたことである。以前の疫学がん研究を参照して、乳がん発生率が得られた年の10年前の年齢階層別の肥満頻度を比較として使用している。乳がんの発生率と肥満の頻度の両者は、全年齢層の間で並行しているように見える。しかし、30~39歳のグループの肥満頻度のみが、40~49歳のグループの乳がん発生率の増加と並行して1995年から2005年へ増加している。肥満の頻度は40歳代以降減少しているようであり、これが日本人の閉経後の女性の乳がん発生率が、上述した日系アメリカ人の閉経後の女性の乳がん発生率までには増加しなかった理由に寄与しているのかもしれない。60~69歳のグループの肥満頻度は、1995年に31.0%、2000年に31.0%、2005年に29.1%であった。2015年における肥満の年齢階層別頻度は、20~29歳で11.1% (BMI \geq 30kg/m²、2.6%)に増加し、30~39歳で6.4% (0.7%)に、40~49歳で18.8% (4.5%)に、50~59歳で20.6% (4.6%)に、そして60~69歳で21.7% (2.4%)に減少した。肥満の有病率のこれらの変化が、乳がんの発生率の低下につながるかどうかは注目に値する。

日本人女性における乳がんの二峰性発生率の背後にある病因または調整可能な要因についてさらに推測するために、閉経状態と検討されている場合はエストロゲン受容体 (ER) の発現状態によって層別化した乳がん発生率と食習慣との関連についての最近の代表的な報告を表1に示す。おそらく肥満に関連する高カロリー食品の摂取は、閉経前と閉経後の両方の女性のエストロゲン受容体陽性乳がんの発生と関連していることが全世界的に報告されている。また、インスリンまたはインスリン様成長因子 I の分泌を増強する炭水化物または牛乳の高摂取は、主に閉経後の女性のエストロゲン受容体陰性乳がんの発症に関連付けられることも報告されている¹¹⁻¹⁵。総説では¹⁵、乳がんのリスクを減らすための健康的な食事パターンは、未精製のシリアル、野菜、果物、ナッツ、オリーブオイルの摂取量が多く、飽和脂肪酸と赤身の肉の摂取量が中程度または少ないことが特徴であると説明されている。乳がんの発生率に対する大豆製品またはイソフラボンの抑制効果が、アジアの閉経後の女性でのみ観察されていることは興味深い。このような効果も、日本人の閉経期の女性の乳がん発生率の増加の程度を抑制し、年齢階層別の乳がん発生率の二峰性分布につながっているのかもしれない。

結論

日本人女性の乳がんの年齢別発生率は、2000年から2015年にかけて二峰性の分布パターンで明らかに増加し、2つのピークが目立った。関連文献より、日本人女性の肥満の低頻度と大豆製品またはイソフラボンの摂取が、日本人閉経後女性の乳がん発生率の増加の程度を抑制することにより、その二峰性分布パターンに寄与している可能性があるとして推測される。高カロリー食品の摂取は閉経前と閉経後の両方の女性のエストロゲン受容体陽性乳がんの発生と関連していることが全世界的に報告されている。また、インスリンまたはイン

スリン様成長因子 I の分泌を増強する炭水化物または牛乳の高摂取は、主に閉経後の女性のエストロゲン受容体陰性乳がんの発症に関連付けられることも報告されている。日本人女性の乳がんの二峰性発生率の背後にある病因または調整可能な要因を明らかにするための研究が必要である。

表 1. 閉経状態および検討されている場合はエストロゲン受容体 (ER) の発現状態により層別化した乳がんの発生率と食習慣との関連

著者・発表年	国	研究方法	閉経前		閉経後		食習慣に関連する乳がんのリスク	文献番号
			ER (+)	ER (-)	ER (+)	ER (-)		
Marzbani B, et al. 2019	イラン	症例対象研究	●		検討なし		ソフトドリンク・ジュース・甘いお菓子・揚げ物の摂取、野菜の摂取不足	11
Kim JH, et al. 2017	韓国	コホート			●		焼き肉の摂取	12
			●				不規則な食生活	
McCann SE, et al. 2017	アメリカ	症例対象研究		●		●	牛乳の摂取が多い	13
			●		●		甘い乳製品の摂取量とは負の関係	
Shin S, et al. 2016	日本	コホート			●		西洋化された食事パターン (肉・加工肉・パン・乳製品・コーヒー・ソフトドリンク・紅茶・ソース・アルコールの摂取量が多い)	14
De Cicco P, et al. 2019 (Review)	イタリア	コホート				●	果物と野菜摂取量と負の関係	15
	ヨーロッパ	コホート	●		●		総脂肪および飽和脂肪酸の摂取量が多い	
	アメリカ+ヨーロッパ	コホート	●				低脂肪乳製品の摂取量と負の関係	

	アメリカ+ヨーロッパ	前向き研究			●	糖負荷や炭水化物摂取が多い (BMI ではない)
	アジア	症例対象研究			●	大豆製品かイソフラボンの摂取量と負の関係

●乳癌リスクの記述が当てはまることを示す。空欄は当てはまらないことを意味する。

謝辞

なし

著者貢献

すべての著者が関連文献を検索したが、特に NT と KM は食習慣に関して、RU は体格指数に関して検索した。YA は研究を設計し原稿を書いた。すべての著者は原稿の最終版をみて承認した。

データと資料の入手可能性

図 1 は、国立がんセンターのがん情報サービスの以下のウェブサイトからのオープンデータに基づいて作成した。

(http://gdb.ganjoho.jp/graph_db/index?changeLang=Submit).

図 2 は、国立衛生研究所、日本アンケート、国民健康栄養調査の以下のウェブサイトからのオープンデータに基づいて作成した。

(Physical Status Questionnaire, National Health and Nutritional Survey; <https://www.nibiohn.go.jp/eiken/kenkounippon21/en/eiyouchousa/index.html>).

利益相反

著者らは、この論文の研究、オーサーシップおよび出版に関して、潜在的な利益相反はないと宣言した。

倫理的承認

適用なし

助成

著者らは、この論文の研究、オーサーシップおよび出版に対して、経済的支援を受けなかった。

同意と説明

適用なし

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics, 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
2. Toi M, Ohashi Y, Seow A, et al. The breast cancer working group presentation was divided into three sections: the epidemiology, pathology and treatment of breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40 (Suppl 1): i13-i18.
3. Clemons M and Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 276-285.
4. Shin H-R, Joubert C, Boniol M, et al. Recent trends and patterns in breast cancer incidence among Eastern and Southeastern Asian women. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 1777-1785.
5. Liu R, Kitamura Y, Kitamura T, et al. Reproductive and lifestyle factors related to breast cancer among Japanese women. An observational cohort study. *Medicine* 2019; 98: 51(e18315).
6. Rodriguez AC, Blanchard Z, Maurer KA, et al. Estrogen signaling in endometrial cancer: a key oncogenic pathway with several open questions. *Horm Cancer* 2019; 10: 51-63.
7. Kuriki K and Tajima K. The increasing incidence of colorectal cancer and the prevention strategy in Japan. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2006; 7: 495-501.
8. Allott EH, Shan Y, Chen M, et al. Bimodal age distribution at diagnosis in breast cancer persists across molecular and genomic classifications. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 179: 185-195.
9. Matsuno RK, Anderson WF, Yamamoto S, et al. Early- and late-onset breast cancer types among women in the United States and Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1437-1442.
10. Tanaka H and Kokubo Y. Epidemiology of obesity in Japan. *J Jpn Med Assoc* 2005; 48: 34-41.
11. Marzbani B, Nazari J, Najafi F, et al. Dietary pattern, nutrition, and risk of breast cancer: a case-control study in the west of Iran. *Epidemiol Health* 2019; 41: e2019003.
12. Kim JH, Lee J, Jung S-Y, et al. Dietary factors and female breast cancer risk: a prospective cohort study. *Nutrients* 2017; 9: 1331.
13. McCann SE, Hays J, Baumgart CW, et al. Usual consumption of specific dairy foods is associated with breast cancer in the Roswell Park Cancer Institute Data Bank and

BioRepository. *Curr Dev Nutr* 2017; 1: 1-6.

14. Shin S, Saito E, Inoue M, et al. Dietary pattern and breast cancer risk in Japanese women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study). *Bri J Nutr* 2016; 115: 1769-1779.

15. De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, et al. Nutrition and breast cancer: a literature review on prevention, treatment and recurrence. *Nutrients* 2019; 11: 1514.