東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO

45 歳未満の女性の肥満は乳がんの低リスク
—約 80 万例を用いた医療ビッグデータ解析—

１．発表者：

小西　孝明（東京大学大学院医学系研究科　乳腺・内分泌外科学　医学博士課程４年／
東京大学医学部附属病院　乳腺・内分泌外科　医師）
田辺　真彦（東京大学大学院医学系研究科　乳腺・内分泌外科学　准教授／
東京大学医学部附属病院　乳腺・内分泌外科　科長）
康永　秀生（東京大学大学院医学系研究科　臨床疫学・経済学　教授）
瀬戸　泰之（東京大学大学院医学系研究科　消化管外科学　教授／
東京大学医学部附属病院　胃・食道外科　科長）

２．発表のポイント：

◆国内の大規模医療データベースにおける 45 歳未満の女性約 80 万例のデータを用いて、ボディマス指数（Body Mass Index, BMI）（注１）と乳がんとの関連を調査したところ、BMI が 22 kg/m^2 以上であると乳がんにかかるリスクが低いことを示しました。

◆欧米では BMI が大きいと閉経前に乳がんにかかるリスクが低いことが知られていましたが、日本を含む東アジアでは逆にリスクが高い可能性が指摘されていました。今回の解析で、日本でも欧米と同様の関連があることを初めて明らかにしました。

◆肥満者の少ない日本においては、BMI 分布を考慮すると 40 歳代の乳がん検診の意義はより大きいものと考えられます。BMI と乳がんリスクの関連は人種を問わない可能性があり、乳がん発生のしくみの解明に寄与すると期待されます。

３．発表概要：

乳がんは、現在日本では生涯で 9 人に 1 人の女性がかかる増加傾向の悪性腫瘍です。欧米では BMI が大きいと閉経前に乳がんにかかるリスクが低いとされる一方、日本を含む東アジアではその関連性が不明とされ、むしろリスクの高い可能性が指摘されていました。

この度、東京大学大学院医学系研究科の小西孝明（医学博士課程）、田辺真彦准教授、康永秀生教授、瀬戸泰之教授らの研究グループは、国内の大規模医療データベースを用いて BMI と乳がん発生との関連を調査しました。45 歳未満の女性約 80 万人のデータを解析した結果、BMI が 22 kg/m^2 以上であると乳がんにかかるリスクが低く、欧米と同様の関連を持つことを初めて示しました。

欧米では 70 歳代で最も乳がんが好発する一方、日本など東アジアでは 40 歳代以降は横ばいあるいは減少することが知られていました。今回の研究の結果から、その違いは日本など東アジアでは肥満者が少ないことと関連していると推察されます。このため、BMI 分布を考慮すると、日本では 40 歳代を中心に若年からの乳がん検診の意義がより大きい可能性があります。また、BMI と乳がんリスクとの人種を問わない関連性は、未だ不明な乳がん発生のしくみの解明に寄与すると考えられます。

本研究成果は、6 月 4 日に米国医学雑誌「Breast Cancer Research and Treatment」のオンライン版に掲載されました。なお本研究は、厚生労働行政推進調査事業費補助金・政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業）「診療現場の実態に即した医療ビッグデータ（NDB 等）を利活用できる人材育成促進に資するための研究」（課題番号 21AA2007 研究代表 康永秀生）の支援により行われました。

４．発表内容：

【研究背景】

乳がんは女性で最も多い悪性腫瘍であり、現在日本では 9 人に 1 人の女性が乳がんになるとされ、さらに増加傾向にあります。乳がんの発生のしくみは未だに不明ですが、女性ホルモンへの曝露など複数のリスクが知られています。閉経後の女性においては、脂肪細胞が主たる女性ホルモン産生の場であることから、人種・地域を問わず肥満が主なリスク因子であることがわかっています。しかし、閉経前の女性においては、肥満の乳がんリスクに人種差・地域差がある可能性が指摘されていました。欧米では肥満では閉経前乳がんのリスクが低い一方で、東アジアではその関連は不明とされ、むしろリスクが高い可能性が指摘されていました。その根拠とされた先行研究では、解析された人数が少なかったり、解析対象の年齢が高かったり、BMI を一定の値で区切ってひとまとめにしてしまっていたりと統計解析上の問題点があると考えられました。乳がんの早期発見・早期治療の推進や乳がん発生のしくみの解明のためには、リスクを正確に同定することが極めて重要です。そのため本研究では、日本の医療ビッグデータを用いて BMI と閉経前乳がんとの関連を調査しました。

【研究内容】

本研究では、診療報酬請求明細書・健診のデータを含む JMDC データベースを用いて、2005 年 1 月から 2020 年 4 月までに健診で BMI を測定した 45 歳未満の女性 785,703 人（年齢中央値 37 歳、BMI 中央値 20.5 kg/m^2）を解析対象としました。観察期間中央値 1034 日の間に 5597 人（0.71%）が乳がんと診断されていました。喫煙や飲酒などの背景因子を調整した Cox 比例ハザードモデルに、BMI を区切ることなく解析可能な制限 3 次スプライン回帰モデルを組み合わせて解析を行ったところ、BMI が 22 kg/m^2 以上であると乳がんにかかるリスクが有意に低いことが明らかになりました（図１）。乳がんにかかるハザード比は、BMI が 25.0-29.9 kg/m^2 で 0.81（95%信頼区間 0.73-0.89, P 値<0.001）で、30.0 kg/m^2 以上で 0.77（95%信頼区間 0.65-0.91, P 値<0.001）でした。ホルモン受容体陽性乳がん（注２）でも同様の関連が示された一方、HER2 陽性乳がん（注２）ではそのような関連は認めませんでした。

【社会的意義】

本研究では、45 歳未満の女性において BMI が 22 kg/m^2 以上では乳がんのリスクが低いことを示しました。90%以上の日本人女性は 45 歳以降に閉経を迎えるとされていることから、東アジアにおいて BMI が閉経前乳がんに及ぼすリスクが欧米と同様であることを初めて示したと言えます。乳がんにかかる年齢のピークは東アジア（40～50 歳代）と欧米（70 歳代）で異なることが知られており、その原因は分かっていませんでした。本研究の結果に基づけば、肥満者が少ない日本を含む東アジアでは閉経前の 40 歳代から乳がんになりやすい一方で、肥満がリスクとなる閉経後乳がんは比較的少ないものと推測できます。そのため、人口の BMI 分布に基づいたがん検診の戦略が求められます。また、乳がんの中でもホルモン受容体陽性乳がんで強い関連が認められたことから、乳がんの発生に BMI に関連するホルモンが強く関与していることが示唆されます。未だ不明な乳がん発生のしくみの解明に寄与することが期待されます。

５．発表雑誌：

雑誌名：「Breast Cancer Research and Treatment」（オンライン版：6 月 4 日）
論文タイトル：Association between body mass index and incidence of breast cancer in premenopausal women: A Japanese nationwide database study
著者：Takaaki Konishi*, Michimasa Fujiogi, Nobuaki Michihata, Hiroki Matsui, Masahiko Tanabe, Yasuyuki Seto, Hideo Yasunaga
DOI 番号：10.1007/s10549-022-06638-9

６．問い合わせ先：

＜研究内容に関するお問い合わせ先＞
東京大学医学部附属病院　乳腺・内分泌外科
医師　小西　孝明（こにし　たかあき）

＜広報担当者連絡先＞
東京大学医学部附属病院　パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井
電話：03-5800-9188（直通）　E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

７．用語解説：

（注１）ボディマス指数（Body Mass Index, BMI）：

BMI は、体重[kg]÷（身長[m]×身長[m]）で計算される体格の指標です。日本では BMI が 22 kg/m^2 で標準、18.5 kg/m^2 未満でやせ、25 kg/m^2 以上で肥満とされています。やせや肥満は様々な病気と密接に関連しているため、BMI は予防や治療の指標として用いられています。例えば BMI 高値は閉経後乳がんのリスクであることが知られています。

（注２）ホルモン受容体陽性乳がん、HER2 陽性乳がん：

乳がんはがん細胞の性質によって、ホルモン受容体陽性乳がん、HER2（human epidermal growth factor receptor 2）陽性乳がん、トリプルネガティブ乳がん（エストロゲン受容体・プロゲステロン受容体・HER2 の 3 者がいずれも陰性）に大別されます。ホルモン受容体陽性乳がんは、代表的な女性ホルモンであるエストロゲンやプロゲステロンの受容体を発現している乳がんで、これら女性ホルモンの刺激が乳がんの増殖を促進します。このため各種ホルモン剤による薬物治療の適応となります。HER2 陽性乳がんは、HER2 と呼ばれるタンパク質を持つ乳がんで、抗 HER2 薬を用いた治療の適応となります。がん細胞の性質によって治療や予後が変わるため、乳がんにおいてこれらの区別は極めて重要です。

８．添付資料：

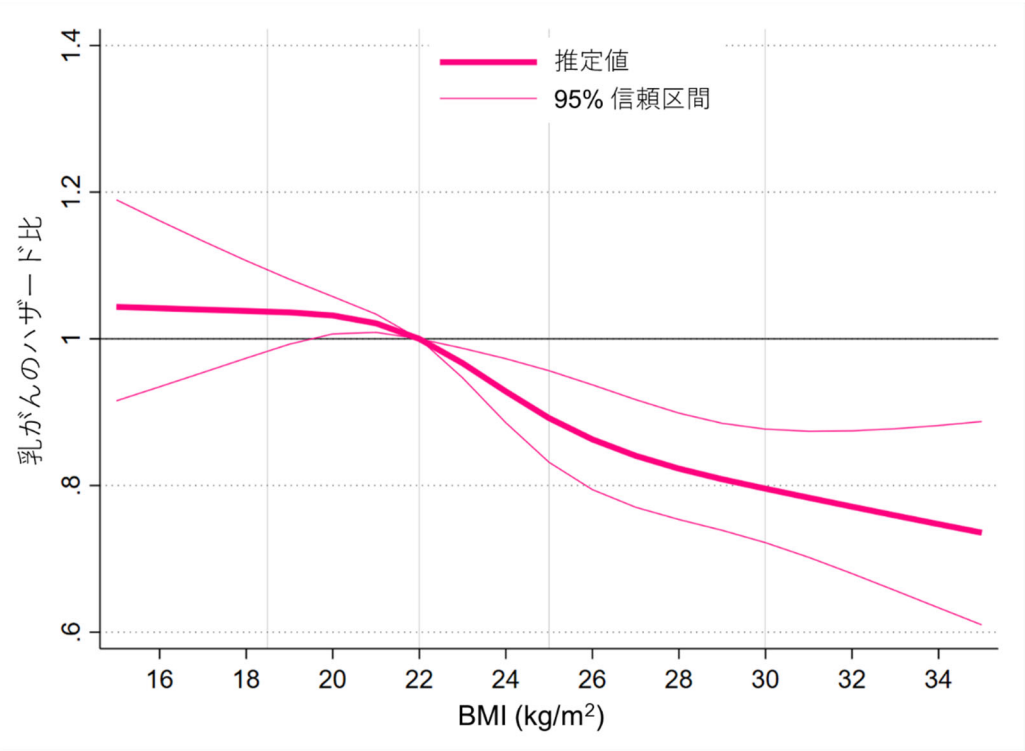

図１　制限３次スプライン回帰モデルによる BMI と乳がんリスクの関連

BMI が 22 kg/m^2 以上では、ハザード比の推定値とその 95%信頼区間が 1 を下回っています。これは BMI が 22 kg/m^2 の女性と比較して、BMI が 22 kg/m^2 以上の女性では統計学的有意に乳がんになりにくいことを示しています。一方、BMI が 22 kg/m^2 以下では、ハザード比の 95%信頼区間が 1 をまたいでいるので、BMI と乳がんリスクとの間に統計学的関連はなかったということが示されています。