

「女性肝がん発生にイソフラボン摂取のリスク」に関する論文について SNIJ の見解

SNIJ 代表 渡邊昌

Int J Cancer 124:1644-1649,2009 に発表された「Isoflavone consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma in a population-based prospective cohort of Japanese men and women」にかんしてさまざまな問い合わせがあったので論文を精査し、問題点を明らかにしたい。

国立がんセンター研究所では 1990 年に岩手の二戸、秋田の横手、長野の佐久、東京の葛飾、沖縄の恩納村の各保健所管内で 40 歳から 64 歳の住民を対象としたコホート研究を始めた。また 1993 年に茨城の水戸、新潟の柏崎と長岡、大阪の吹田、高知の土佐山田、長崎の上五島、沖縄の宮古の保健所管内で 40 歳から 69 歳の住民対象のコホート研究を同じ研究デザインではじめた。各地域でがん、循環器疾患の罹患を登録し、死亡者は死因を登録した。また毎年転出者を登録して追跡調査を行っている。1990 年スタートのコホートをコホート 1、1993 年スタートのコホートをコホート 2 と呼んでいる。

5 年目に中間調査を行い、またコホート研究スタート時に保存した血清の HCV, HBV 感染の有無を検査した。今回の研究はコホート 2 の肝がん患者を対象に食事や生活習慣との関係を疫学的に分析した結果である。

著者らのグループは 2005 年にコーヒー摂取が肝がんを抑制するという可能性を JNCI97:293-300 に発表している。そこではコホート 1, 2 の全体を用い、総数 90,452 人(男性 43,109 人、女性 47,343 人)中に発症した肝がん患者 334 人(男性 250 人、女性 84 人)を対象に分析している。コホートで血清保存があったのは約半数であるので 334 人の肝がん患者の 259 人については肝炎ウイルス感染が確認されていない。肝炎ウイルス感染状況は HCV+164 人、HBV+60 人、両方陽性 43 人、HCV+HBV-156 人、HBV+HCV-52 人、HCV+HBV+8 人であった。

今回の論文ではコホート 2 のみのデータを用いて、その中でウイルス感染状態を確認できた男性 7,215 人女性 12,783 人の合計 19,998 人のデータを用いて入る。11.8 年の追跡期間中に、男性 69 人、女性 32 人、合計 101 人の肝がん患者が発生した。この肝がんと食事調査から推計したイソフラボン摂取との関係を解析し、男性では関係がなかったが、女性では摂取推計値を 3 分し、摂取量の高いグループに肝がん患者が多かった、という結果を得て報告している。

著者らの解釈では肝がん予防にエストロゲンが効果があることはよく知られているので、

イソフラボンが抗エストロゲンのように働いたために女性ではリスクとなった。男性では肝がん発育に効果的とおもわれるテストステロンに拮抗的に働いたのでリスクとならなかった、としている。

私はこの研究の背景を著者に聞いたところ、コホート全体、あるいはコホート1ではこのような結果は得られていないとのこと。また、イソフラボン摂取量の信頼性についてはアンケートの食事頻度調査からの推計のみではなく、保存血清中の濃度を測定中である、との回答が得られた。

論文を注意深くよむとさまざまな疑問が浮かぶ。

まず有意な差ではないが、発症年齢がイソフラボン摂取の多いほど高いことである。肝炎感染後、肝がんになるには30年程度はかかるので対象者はコホートへ参加以前に肝炎に罹患し、食事や生活習慣を変えている可能性がある。これはイソフラボン摂取の高いグループでは喫煙や飲酒の割合が低いことから見てとれる。これはイソフラボンを含む大豆食品を多くとり、良い生活習慣をたもったものはガン化を遅らせることができた、とも解釈できる。26例しかないのだからこれら女性患者についてカルテに戻っての調査をすれば解決のつく問題である。

つぎに、論文がいうようにガン化を高めたかのように見えるイソフラボンは本当のリスクのもとだったのか、ということである。大豆にはさまざまなフィトケミカルが含まれていてサポニンなどの量も多い。納豆や豆腐摂取からイソフラボン摂取を推定したということなので加工食品中の何か他のものが原因かもしれない。

著者らは野菜・果物摂取と肝がん発生の関連を別論文(Bri J Cancer 100:181,2009)で発表している。そこでは緑の葉野菜やカロティノイドの予防効果、果物がリスクとなることを報告している。野菜の摂食状況と大豆食品の摂食状況の関係は報告されていない。対象者の生活全体をひとつの論文であつかって欲しかった。

女性は1例をのぞいてすべて閉経後の女性であったということなのでエストロゲンの関与は少ないとおもわれる。むしろ更年期後にあがるFSHやLHやProlactin、成長ホルモンなどの影響があったのかもしれない。フィトケミカルでCYPなどの酵素阻害を示すものは多いのでホルモンの代謝速度に影響を及ぼす可能性がある。ProlactinがVEGF-A(血管内皮増殖因子)産生を刺激し、それがHGF(肝細胞増殖因子)産生を促して肝細胞の増殖をおこすことはよく知られているので、このような検討も必要であろう。もしこのような可能性があるとなれば研究に新しい分野を開く結果となるかも知れない。

疫学研究はヒトの生活の断面を切り出して解析するとさまざまな結果がでるので、もう一度全てを統合してどのような生活習慣がどの程度のリスクになっているのか、バランスのとれた提案をするように望みたい。Cox 比例ハザードモデルで解析しているので肝炎ウイルス感染がどの程度のリスクなのか、食事による修飾がどの程度なのか、相対的なリスクが示されねば一般国民への有用なメッセージとならない。おそらく肝炎ウイルスのリスクは非感染者に比べると 10 倍、20 倍、あるいはもっと高い程度になっている筈である。エストロゲン作用がエストロゲンと比較すると 1000 分の 1 以下のイソフラボンではがん化を抑えることができず、せいぜい発症を遅らせることが精一杯だったと思われる。男性は喫煙など他のリスクが大きく、イソフラボンは無関係のように見える結果になったと思われる。

今後の研究の進展を期待したい。