



## 牛乳乳製品の摂取は乳がんのリスクを下げる ～最新のシステマティックレビュー～

2020年には、世界で230万人以上の女性が「乳がん」と診断され、約685,000人が亡くなっています。牛乳乳製品の摂取と乳がんの関連については、これまで数多くの研究が行われてきましたが、結果は一貫していませんでした。今回、世界有数の一般医学レビュー雑誌の一つ、Annals of Medicineに、牛乳乳製品の摂取と乳がん発症の関連について最新の知見を集めたシステマティックレビューが掲載されました<sup>1)</sup>。結果は、牛乳乳製品の摂取は乳がんの発症リスクを下げる事が明らかとなりました。

### 乳がん（BC）発症に食事内容が関連している可能性

世界で最も多い死に至る可能性の高いがんは、女性では乳がん（breast cancer: BC、以下BCと言う）で、現在、肺がんを抜いて世界で最も多くの女性が罹患しているがんです。極まれですが、男性も罹患することもあります。日本でも2019年の患者数は97,812人、内14,779人が亡くなっています。最近、食事とBCの関係について複数の研究が行われており、地中海食はBCリスクの低下と関連していることが報告されています。牛乳乳製品摂取がBCリスクに及ぼす影響についてもさまざまな研究が行われており、高カロリー乳製品摂取や牛乳の摂取量がかなり多い場合はBCリスクが高いという報告もありますが、その結果は一貫していません。

### 牛乳乳製品摂取と乳がんリスクについてはさまざまな仮説あり

牛乳乳製品摂取がBC発症率を低くする理由としてあげられるのは、「乳中に含まれるカルシウム、ビタミンDおよびラクトフェリンに抗発がん特性があり、牛乳乳製品がBCリスクを低減する」という基本的な学説を支持するものです。これに対して、牛乳乳製品の摂取が、BC発症率を高めるという報告もあり、その場合の理由としては「牛乳乳製品の高摂取は食事由来の脂肪、特に飽和脂肪

酸の摂取量が多いことと関連し、BC発症リスクを高めるもの」として捉えられています。また、「牛乳に含まれるとされるエストロゲンはDNAの複製異常と有糸分裂活性の増加と関連しており、インスリン様成長因子I（IGF-I）はBC細胞の増殖を促進させる」といったことを理由にされています。このように、牛乳乳製品に含まれる成分のそれぞれの作用については指摘されていますが、牛乳乳製品として摂取した場合のBC発症率に及ぼす影響およびその摂取量による用量反応関係の相関については、明確に答えられる結果が得られていません。

そのため、牛乳乳製品の摂取とBCリスクとの関連を包括的にとらえることを目標として、このシステマティックレビューが実施されました。

### 国際基準に基づき世界18論文を対象に解析

本システマティックレビューは国際的な基準に従って行われました。2008年1月1日から2022年1月31日までの15年間に発表された乳製品摂取とBC発症との関連を評価する研究を国際的なデータベース（SCOPUS、PubMed（MEDLINE）、The Cochrane、Google Scholar、Science Direct）を用いて検索し、ヒットした論文を図に示す「選択基準」と「除外基準」に従って取捨選択しました。文献検索にてヒットした論文705件のうち、これら基準を適用し、18件の論文

をシステマティックレビューの対象としました。システマティックレビューの結果を表に示します。

## ほとんどの研究で乳がんの発症リスクを下げると報告

総乳製品摂取と乳がんの関連を解析した前向

きコホート研究は、1件で統計的に有意な逆相関、すなわち発症リスクを下げると報告されていますが、それ以外では無関係となっています。症例対照研究の場合、4件が総乳製品摂取とBCの間に発症リスクを低減する逆相関があると報告し、1件が発症リスクを高くする正の相関を、残りの1件は

### 図 研究論文の選択基準と除外基準

#### 【選択基準】

- 1 観察研究である（横断研究、症例対照研究、コホート研究、縦断研究）
- 2 乳製品（ヨーグルト、チーズ、牛乳、乳製品を含む）の摂取とBC発症との関連を調べた研究
- 3 研究は2008年1月1日から2022年1月31日までの15年間に実施されたものである
- 4 英語で報告された研究
- 5 BCと診断された女性およびBCではなかった女性を対象とする研究

#### 【除外基準】

- 1 会議録、症例報告、質的研究、意見論文、全文を含まない研究、書籍の章、論説
- 2 乳製品の摂取とBC以外の悪性腫瘍との関連を調べることを主な目的とした研究
- 3 データが不十分で、アウトカムと無関係な研究
- 4 英語で発表されていない研究

ANNALS OF MEDICINE 2023, VOL.55, NO 1, 2198256 を参考に作成

### 表 乳製品摂取と乳がん発症のリスク（採用した論文の概要）

ES:スペイン、KR:韓国、AL:アルジェリア；NL:オランダ、PL:ポーランド、IR:イラン、CN:中国

No.	研究者	国	年	被験者数	乳製品	摂取量	リスク比 95%信頼区間	備考
1	Aguilera-Buenosvinos 前向き	ES	2021	女性10,930	総乳製品 全脂肪乳製品 低脂肪乳製品	3-4回/日 1.6回/日 1.7回/日	0.49 (0.29-0.84) 1.09 (0.63-1.87) 0.55 (0.32-0.92)	有意に逆相関 乳がんとは無関係 中程度の摂取は乳がんリスク高い
2	Fraser 前向き	US	2020	女性52,795	牛乳 チーズ ヨーグルト	0.63kcal/g 3.2-3.9kcal/g 0.6-0.9kcal/g	1.50 (1.22-1.84) 0.89 (0.69-1.14) 0.98 (0.82-1.17)	牛乳の高摂取は乳がんに関連 チーズやヨーグルトは乳がんと無関係
3	Shin 前向き	KR	2019	78,320	牛乳 チーズ ヨーグルト	1回/日以上 2回/週以上 1回/日以上	0.58 (0.35-0.97) 1.43 (0.69-2.96) 1.03 (0.61-1.7)	50歳以下では乳摂取は乳がんリスク低減 チーズとヨーグルトは無関係
4	Maliou 症例対照	AL	2018	乳がん 184 対照 184	総乳製品 牛乳 ヨーグルト チーズ	418.97g/日 254.49g/日 84.87g/日 39.00g/日	1.50 (0.77-2.92) 2.61 (1.32-5.16) 0.60 (0.31-1.15) 0.38 (0.18-0.78)	牛乳は乳がんリスクを高め、総乳製品とチーズはリスクを下げる
5	Farvid 前向き	US	2018	閉経前 90,503	総乳製品 低脂肪 全脂肪	1回/日以上 1回/日以上 1回/日以上	1.02 (0.97-1.07) 1.00 (0.94-1.06) 0.97 (0.93-1.02)	乳製品摂取と乳がんリスクは無関係
6	Marcondes 前向き	NL	2018	3,209	総乳製品 チーズ 牛乳 ヨーグルト	420g/日 34g/日 305g/日 68g/日	0.99 (0.65-1.50) 1.19 (0.79-1.78) 1.31 (0.87-2.00) 0.97 (0.65-1.45)	無関係
7	McCann 症例対照	US	2017	乳がん 1941 対照 1237	総乳製品 牛乳 ヨーグルト チーズ	42回/日以上 28回/日以上 14回/日以上 14回/日以上	0.85 (0.68-1.06) 0.96 (0.75-1.24) 0.61 (0.46-0.82) 1.53 (0.99-2.34)	総乳製品とヨーグルトは乳がん逆相関 チーズは乳がんリスクを高める
8	Plagens-Rotman 横断	PL	2017	乳がん762 対照683	総乳製品	125g/日	0.58 (0.30-1.11)	乳がんリスク低い
9	Kojima 前向き	JP	2016	23,172	総乳製品	摂取多い	1.32 (0.70-2.49)	乳がんとは無関係
10	Ahmadnia 症例対照	IR	2016	乳がん、対照 ともに225	乳・乳製品	2-3杯/日	0.6 (0.4-0.9)	乳がんリスク低下
11	Mobarakeh 症例対照	IR	2014	乳がん53 対照40	牛乳 ヨーグルト チーズ	高摂取	17.45 (2.19-138.98) 6.8 (2.06-22.17) 6.88 (1.44-32.77)	乳がん発症が有意に高い
12	Bhadoran 症例対照	IR	2014	乳がん275 対照175	総乳製品 低脂肪乳 全脂肪乳	680g/日 680g/日 224g/日	0.14 (0.04-0.38) 0.10 (0.03-0.34) 0.22 (0.07-0.62)	乳がんリスクを低減 全脂肪乳は摂取多すぎなければリスク小
13	Garcia-Arenzana 横断	ES	2014	閉経前811 閉経後2737	無調整乳	200g/日以上	1.10 (1.00-1.20)	高摂取はマンモグラフィが反応
14	Genldinger 前向き	US	2013	52,062	無調整乳 チーズ ヨーグルト	250g/週以上 75g/週以上 454g/週以上	0.96 (0.73-1.26) 0.88 (0.68-1.12) 0.91 (0.71-1.17)	牛乳と乳がんは無関係 ハードチーズとヨーグルトには逆相関なし
15	Zhang 症例対照	CN	2011	乳がん、対照 共に438	総乳製品 全脂肪 低脂肪	8.15g/日 5.17g/日 2.98g/日	0.73 (0.52-1.02) 0.84 (0.60-1.17) 0.76 (0.56-1.03)	無調整乳と全脂肪乳製品摂取は乳がんリスクと逆相関
16	Linos 前向き	US	2010	閉経前 39,268	全脂肪乳 総乳製品 高脂肪乳	高摂取	1.09 (0.73-1.63) 0.90 (0.64-1.27) 0.95 (0.68-1.35)	乳がんとは無関係
17	Pala 前向き	EU	2009	319,826	無調整乳 チーズ	150g/日 82.1g/日	1.06 (0.97-1.15) 0.97 (0.89-1.06)	乳がんとは無関係
18	Bessaoud 症例対照	FR	2008	乳がん437 対照922	総乳製品	134.3, 271.2 g/日	1.57 (1.06-2.32)	134.3g/日摂取に比べ271.2g/日摂取はリスクが増加

ANNALS OF MEDICINE 2023, VOL.55, NO 1, 2198256 を参考に作成

相関がなかったと報告しています。横断研究では、牛乳乳製品を摂取する女性は、摂取しない女性よりも BC の発症リスクが低いという結果が出ています。また、乳製品の種類に関して、いくつかの研究で、BC の発症リスクと低脂肪乳、全脂肪乳摂取で発症リスクが低い逆相関を示していました。しかし、ヨーグルトとチーズについては、BC の発症リスクとの関連性は明らかになっていません。

## 「牛乳乳製品が乳がんの発症リスクを高める」とされる理由とは

牛乳乳製品が BC リスクを高めているとされる理由として、次のような仮説が提唱されています。①乳製品の摂取量が多いと脂肪摂取も多くなり、特に飽和脂肪酸は BC のリスク上昇に関係している<sup>(注1)</sup>、②乳製品には農薬やその他のがんの原因となりうる物質が含まれている<sup>(注2)</sup>、③牛乳に含まれる IGF-I が BC 細胞の増殖を促すことが考えられる<sup>(注3)</sup>、などです。汚染物質のひとつである有機塩素化合物は、しばしば「内分泌かく乱物質」と呼ばれていますが、BC と血中有機塩素濃度との関連を立証する決定的な証拠は明らかになっていません。ヒトや多くの動物が体内で生合成するタンパク質であるインスリン様成長因子 (IGF-1) は BC 細胞の増殖を促進すること、さらに、細胞性またはウイルス性のがん遺伝子によって引き起こされる悪性形質転換は、細胞膜から IGF-I 受容体を除去または妨害することによって

注1：牛乳中には比較的多くの飽和脂肪酸が含まれていますが、最近の研究では、これらの飽和脂肪酸は牛乳として摂取した場合、肥満や心血管疾患などに対して予防的に働くことが示されています。

注2：農薬や薬剤には国で決めた使用基準と残留基準があり、「ポジティブリスト制度」の導入により、安全な生乳が供給されるようになってきました。万一、残留の疑いがある場合は、生乳などの段階でチェックされますので製品に含まれる危険性ははありません。

注3：生乳中の IGF-1 は、高温殺菌処理後にほぼ検出されないレベルに減少し、さらに消化吸収される段階で分解され減少します。フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES) は、「乳由来の IGF-1 のがん増殖リスクへの寄与度は、仮にそれが存在しても、低いと考えられる」と結論づけています。

注4：日本では、成長ホルモンの投与は禁止されていますので、牛乳に成長ホルモンが含まれることはありません。

防ぐことができるため、細胞の形質転換に重要な役割を果たしています。乳牛はより多くの牛乳を生産するために、定期的に牛成長ホルモン (bGH) を投与され、その結果、牛乳中に生成される IGF-I の量が増加すると考えられています<sup>(注4)</sup>。

## 牛乳乳製品が乳がんの発症リスクを下げる理由

一方、牛乳乳製品にはカルシウム、ビタミン D、共役リノール酸が豊富に含まれており、これらが細胞の増殖と分化に影響を与え、腫瘍の発生を抑制します。実験的研究により、ビタミン D の抗発がん作用は、増殖抑制、アポトーシス (細胞死) やオートファジー (自食死) などの細胞死の誘導、血管新生の抑制など複数の機序 (メカニズム) を通して発揮されることが示されています。ビタミン D は、G0/G1 期 (G0 期：増殖能力は保ちつつも細胞分裂を停止している状態、G1 期：DNA 合成準備期) の細胞周期停止を引き起こすことによって、BC 細胞株において抗増殖作用を有することが知られています。その結果、トランスフォーミング増殖因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) のような成長抑制ホルモンは上昇し、IGF-I は減少します。1,25(OH)D (活性型ビタミン D) には抗増殖作用があり、アポトーシスと関連した形態学的・生化学的变化を促します。このようなメカニズムを介して、乳製品が BC の予防効果を示していることが示唆されています。

結論として、牛乳乳製品の摂取はほとんどの研究において乳がんのリスクと逆相関、すなわち発症リスクを下げる方向に働き、少なくとも乳がんの発症リスクと強く関連しないことが明らかとなりました。食事は、乳がんの発症を抑えることができる修正可能なリスク因子であり、こうした知見は、公衆衛生政策の意思決定に非常に重要な情報になると考えられます。

(堂迫 俊一)

参考文献)

1) The association between breast cancer and consumption of dairy products: a systematic review. *Annals of Medicine* 2023, VOL.55, NO.1, 2198256

## ACADEMIC RESEARCH Up date とは

牛乳・乳製品摂取が私たちの健康に及ぼす影響は、古くから膨大な数の研究が国内外で行われてきました。これらの研究から、社会的にも信頼度の高い学術誌に掲載された最新論文について、何が新しく、どのような乳の価値向上に貢献する研究なのかをわかりやすく解説します。なお、本誌内容は Web サイトや発行物、各種媒体物等での転載を禁止といたします。