

内の胃がん罹患例を除外しても結果は変わらなかった。本研究結果により、緑茶摂取と胃がん罹患リスクとの関連は認められなかった。

D. 結論

文献的検討により喫煙と胃がんリスクについては、非喫煙者に対して現在喫煙者では胃がんリスクの上昇が示唆された。飲酒と胃がんリスクについては、関連がある可能性は低いと考えられた。

また、宮城県の地域住民を対象とするコホート研究において、パーソナリティーと全がん罹患リスク、緑茶摂取と胃がん罹患リスクに関する二つの検討を行った。パーソナリティーががん罹患に及ぼす影響は認められず、緑茶摂取と胃がん罹患リスクとの関連は認められなかった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 学会発表

なし

2. 論文発表

- 1) Tsubono Y, et al. Re: Personality and the Risk of Cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1638.
- 2) Nakaya N, Tsubono Y, et al. Personality and the risk of cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 799-805.
- 3) Tsuji I, Tsubono Y, et al. Impact of walking upon medical care expenditure in Japan: the Ohsaki Cohort Study. Int J Epidemiol 2003; 32: 809-814.
- 4) Koizumi Y, Tsubono Y, et al. No association between green tea and the risk of gastric cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12: 472-473.
- 5) Ogawa K, Tsubono Y, et al. Validation of a food-frequency questionnaire for cohort studies in rural Japan. Public Health Nutr 2003; 6: 147-157.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(がん予防等健康科学総合研究事業)
分担研究報告書

生活習慣改善による肺がん予防法の開発と評価

わが国における肺がん喫煙・飲酒との関連に関する研究
および膀胱がん喫煙・飲酒との関連に関する研究

分担研究者 若井 建志 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部 主任研究員

研究要旨

肺がん喫煙・飲酒との関連についてわが国における分析疫学研究の成績をレビューするとともに、膀胱がん喫煙・飲酒との関連を症例対照研究により検討した。前者の研究では、非喫煙者に対する現在喫煙者の肺がん相対危険度またはオッズ比が男性で 3.5-6.6、女性で 2.5-4.4 の範囲に分布した。肺がん喫煙との関連は不明であった。後者の研究では、重喫煙者(喫煙指数 40 pack-years 以上)の膀胱がんオッズ比(対非喫煙者)が 2.4-2.9 であり、膀胱がんリスクと飲酒との関連は明らかではなく、先行研究を支持する成績が得られた。

I. わが国における肺がん喫煙・飲酒との関連に関する研究

A. 研究目的

肺がんリスクと喫煙との関連は疫学的に確立しているが、わが国における定量的なデータが必要である。一方、肺がん喫煙との関連については、今なお定説は得られていない。そこで肺がん喫煙・飲酒との関連について、わが国でこれまでに実施された分析疫学研究の成績をレビューし、肺がん予防のための基礎情報を得る。

B. 研究方法

医学文献データベース(PubMed)を用いて、わが国における肺がん喫煙・飲酒との関連に関する分析疫学研究の論文(2003 年前半までの論文。主に英文、一部和文を含む)を検索した。肺がん喫煙の関連、肺がん喫煙との関連の各テーマについて、研究をコホート研究と症例対照研究に分けた上で研究成績を表に要約した。一つの研究について複

数の報告がある場合には最新のものをを用いた。
(倫理面での配慮)

本研究はすでに論文報告された研究成績にもとづくため倫理面の問題はない。

C. 研究結果(付表 E-11-E-13 及び S-11-S-13)

1. 肺がん喫煙の関連

コホート研究が 7 研究、症例対照研究が 12 研究見出された。Table 1(表 S-11)にコホート研究についてまとめた表を、Table 2(表 S-12)には症例対照研究についてまとめた表を示す。コホート研究では全研究で、症例対照研究では 1 研究を除くすべての研究で、喫煙習慣による肺がんリスクの上昇が報告されていた。

非喫煙者に対する現在喫煙者の肺がん相対危険度またはオッズ比は、男性で 3.5-6.6、女性で 2.5-4.4 の範囲に分布した。コホート研究においては、男性の相対危険度はほぼ 4.5 で一定であった。一方、女性では研究期間が 1966-1981 年の Akiba らの報告(6府県コホート)では 2.5 であったが、主な追

跡期間が 1990 年代の Sobue ら(厚生労働省多目的
コホート)、Ando ら(文部科学省コホート)の報告で

はそれぞれ 4.2、3.6 と上昇していた。

Table 1. Cohort studies on cancer of the lung and tobacco smoking (summary)

References		Study population						Results
Author	Year	Study period	Sex	Number of subjects	Ranged age	Event	Number of incident cases or deaths	(RR for current smokers versus never smokers)
Kono S, et al	1987	1965-1983	M	5,130	27-89	Death	74	↑
Akiba S, et al	1990	1966-1981	M	120,000 - α	40+	Death	1200	↑ (4.5)
			F	140,000 - α	40+	Death	394	↑ (2.5)
Tomita M, et al	1991	1975-1985	M	37,645	20-55	Death	32	↑ NS
Murata M, et al	1996	1984-1993	M	17,200	NA	Incidence	107	↑
Sobue T, et al	2002	1990-1999	M	57,591	40-69	Incidence	324	↑ (4.5)
			F	59,103	40-69	Incidence	98	↑ (4.2)
Pierce DA, et al	2003	1958-1994	M+F	45,113	NA	Incidence	592	↑
Ando M, et al	2003	1988-1997	M	45,010	40-79	Death	469	↑ (4.46)
			F	55,724	40-79	Death	21	↑ (3.58)

↑ : positive, ↓ : inverse, NS: not significant

Table 2. Case-control studies on cancer of the lung and tobacco smoking (summary)

References		Study subjects					Results
Author	Year	Study time	Sex	Ranged age	Number of cases	Number of controls	(OR for current smokers versus never smokers)
Nakamura M, et al	1986	1978-1982	M	NA	498	498	↑
			F	NA	84	84	↑ NS
Shimizu H, et al	1986	1977-1982	M	40-	603	727	↑
			F	40-	148	746	↑
Tsugane S, et al	1987	1976-1985	M	30-49	93	93	↑ (SQ)
			F	30-49	41	41	↓ NS
Sakai R	1989	1982-1986	M+F	30+	64	128	↑ (2.9)
			M	30+	41	82	↑
Minowa M, et al	1991	1978-1982	M	NA	96	86	↑ (6.52)
Yamaguchi N, et al	1992	1989-1990	M+F	NA	144	676	↑
Gao C, et al	1993	1988-1991	M	30-83	282	282	↑ (6.61)
Shimizu H, et al	1994	1973-1991	M	40+	413	82	↑ (SQ)
			F	40+	192	101	↑ (SQ)
Sobue T, et al	1994	1986-1988	M	40-79	1,052	1,111	↑ (4.1)
			F	40-79	294	1,089	↑ (2.8)
Wakai K, et al	1997	1988-1991	M	40-89	245	490	↑ (4.40)
			F	40-89	88	176	↑ (4.37)
Stellman SD, et al (Aichi portion)	2001	1993-1998	M	20-81	410	252 (hospital)	↑ (3.5)
			M	20-81	410	411 (community)	↑ (6.3)
Ito H, et al	2002	1999-2000	M+F	26-80	138 (AD)	241	NS (1.29)

↑ : positive, ↓ : inverse, NS: not significant

AD: adenocarcinoma

Table 3. Cohort studies on cancer of the lung and alcohol drinking (summary)

References		Study population						
Author	Year	Study period	Sex	Number of subjects	Ranged age	Event	Number of incident cases or deaths	Results
Kono S, et al	1987	1965-1983	M	5,130	27-89	Death	74	↓ (occasional drinkers)
Murata M, et al	1996	1984-1993	M	17,200	NA	Incidence	107	↑

↑: positive, ↓: inverse

2. がんと飲酒の関連

2つのコホート研究が報告されていたが、症例対照研究の報告はなかった。Table 3(表 S-13)に示すように、Konoらは時々飲酒者で低い肺がん相対危険度を報告しているが、Murataらは肺がんと飲酒との間にむしろ正の関連を認めており、一定の傾向はみられなかった。

D, E. 考察および結論

コホート研究の成績からみる限り、男性では現在喫煙者の非喫煙者に対する相対危険度に経年的な変化はほとんどないと考えられる。これに対し女性では上昇傾向がみられ、女性喫煙者の喫煙曝露量増加の影響が懸念される。近年のリスク上昇を考慮すれば、女性においても現在喫煙者の肺がんリスクは、非喫煙者の少なくとも3倍以上と考えるべきであろう。

肺がんと飲酒との関連については、現時点では予防に適用しえる疫学的データは得られていないと考えざるをえない。少量飲酒と肺がんリスクとの間に負の関連があるかどうか、わが国における研究データを用いた検討がさらに必要と思われる。

II. 膀胱がんと喫煙・飲酒との関連に関する研究

A. 研究目的

膀胱がんリスクと喫煙・飲酒との関連については多くの疫学研究があるが、わが国での予防のためには日本におけるデータ集積が必要である。そこで愛知

県がんセンターにおける病院疫学研究データを利用し、症例対照研究により両者の関係を検討した。

B. 研究方法

本研究では、愛知県がんセンター病院の初診患者を対象とした病院疫学研究のデータを利用した。本症例対照研究の症例は愛知県がんセンター病院を1994-2000年に受診した膀胱がん患者(腎盂・尿管がん含む)124人(平均年齢±SD: 61.9±10.6歳、女性24人)である。症例1人につき、性・年齢・受診年を一致させた同病院の初診非がん患者5人(計620人、平均年齢±SD: 61.9±10.6歳)を選択した。問診票による喫煙・飲酒習慣と膀胱がんリスクとの関連は、conditional logistic modelによるオッズ比(飲酒習慣についての検討では喫煙を調整)を用いて評価した。

(倫理面での配慮)

問診票による調査は、目的を説明した上で同意が得られた者を対象とした。また愛知県がんセンター病院における病院疫学研究の研究計画は、同センター倫理審査委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

累積喫煙量と膀胱がんリスクの間には明らかな量反応関係が認められ(Table 4, trend P = 0.0009)、非喫煙者に対する喫煙指数 40-59 pack-years のオッズ比は 2.90 (95%信頼区間 1.55-5.42)、60 pack-years 以上のオッズ比は 2.41 (同 1.21-4.78)であった。

Table 4. Odds ratios for bladder cancer by cigarette and alcohol consumption

	Cases		Controls		OR ^a	95% CI	
	N	%	N	%			
Cumulative consumption of cigarettes (pack-years)							
0	31	25.6	223	36.4	1.00		
1-19	15	12.4	94	15.3	1.30	0.65 - 2.59	
20-39	23	19.0	130	21.2	1.58	0.82 - 3.05	
40-59	33	27.3	98	16.0	2.90	1.55 - 5.42	***
60-	19	15.7	68	11.1	2.41	1.21 - 4.78	*
					<i>P</i> for trend = 0.0009		
Alcoholic beverages							
Almost never	48	38.7	266	42.9	1.00		
Ex-drinkers	14	11.3	48	7.7	1.33	0.68 - 2.59	
Current drinkers (Japanese drinks/day) ^b							
< 1.0	28	22.6	149	24.0	1.00	0.60 - 1.65	
1.0-1.9	15	12.1	73	11.8	0.96	0.50 - 1.83	
2.0-2.9	8	6.5	48	7.7	0.65	0.29 - 1.46	
3.0-	11	8.9	36	5.8	1.19	0.56 - 2.51	
					<i>P</i> for trend = 0.97 (for never and current drinkers)		

OR: odds ratio, CI: confidence interval.

* *P* < 0.05, *** *P* < 0.001.

^a Adjusted for age, gender, year of the first visit, and cumulative consumption of cigarettes.

^b One Japanese drink ("gou") is equivalent to 22 g of ethanol.

一方、1日平均飲酒量と膀胱がんリスクとの関連は明らかではなかった。1日あたり日本酒換算 2 合以上 3 合未満の飲酒者でやや低いオッズ比(0.65)を認めたが、統計学的に有意ではなかった。

D, E. 考察および結論

重喫煙者の非喫煙者に対する膀胱がんリスクについて、中田ら(1995)は喫煙指数 50 pack-years 以上で 3.09 のオッズ比(男性のみ)、Wakai ら(2000)は 40 pack-years 以上で 2.01 のオッズ比(男女)を報告しており、わが国では約 2-3 倍と考えられた。一方、本研究の結果は、飲酒習慣は膀胱がんリスクと関連しないとする従来の疫学研究の成績を裏付けるものであった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ando M, Wakai K, et al. Attributable and absolute risk of lung cancer death by smoking status: findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Int J Cancer* 2003; 105: 249-254.
- 2) Wakai K, et al. Smoking and colorectal cancer in a non-Western population: a prospective cohort study in Japan. *J Epidemiol* 2003; 13: 323-332.
- 3) Wakai K, et al. Foods and beverages in relation to urothelial cancer: a case-control study in Japan. *Int J Urol* 2004; 11: 11-19.

2. 学会発表

- 1) 若井建志, 他. 食品・飲料摂取と膀胱がんリスク: 症例対照研究. 第 26 回日本がん疫学研究会, 札幌, 2003.6.24.
- 2) 若井建志, 他. 大規模コホートの運営委員会. 喫煙・飲酒習慣と大腸がんリスク—文部科学省大規

模コホート研究による検討. 第 62 回日本癌学会
総会, 名古屋, 2003.9.26.

- 3) Wakai K, et al. Serum carotenoids, retinol, and
tocopherols and colorectal cancer risk: a
case-control study nested in the Japan
Collaborative Cohort (JACC) Study. The 6th Joint

Conference of the American Association for
Cancer Research and the Japanese Cancer
Association, Waikoloa, USA, 2004.1.28.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金(がん予防等健康科学総合研究事業)
分担研究報告書

生活習慣改善による乳がん予防法の開発と評価

日本における乳がんと喫煙、飲酒に関する疫学研究

分担研究者 清水弘之 岐阜大学医学部・疫学・予防医学 教授

研究要旨

過去に日本で実施された乳がんと喫煙、飲酒に関する分析疫学研究とりあげ、乳がんにおける喫煙、飲酒習慣の関わりを評価した。PubMed 等で検索されたすべての喫煙または飲酒と乳がんに関する研究を対象とした(喫煙と乳がん:コホート研究 2、ケース・コントロール研究 10、飲酒と乳がん:コホート研究1、ケース・コントロール研究 9)。このうち喫煙と乳がんの有意な関連性が認められたのは、コホート研究1、ケース・コントロール研究 5 で、喫煙者に高い相対危険度(RR 1.3-3.3)が示された。飲酒と乳がんの有意な関連性を示したのはケース・コントロール研究 3 であった。概して飲酒と乳がんとの関連性は認められなかったが、アルコール摂取量の推定が殆どの研究で行われていない等の問題点もある。

A. 研究目的

喫煙、飲酒習慣と乳がんとの関連性についての研究は多く、レビューも幾つかなされているものの、日本人における結果はまとめてられていない。過去の日本で実施された分析疫学研究をとりあげ、乳がんにおける喫煙、飲酒習慣の関わりを評価する。

B. 研究方法

日本における乳がんのコホート研究、ケース・コントロール研究を PubMed にて検索し、乳がんと喫煙または飲酒との関連性が相対危険度/オッズ比として記載された研究を対象とした。コホート研究には刊行予定の論文も含めた。

(倫理面での配慮)

本研究はすでに論文報告された研究成績にもとづ

くため倫理面の問題はない。

C. 研究結果(付表 E-14-E-17 及び S-14-S-17)

1. 喫煙と乳がん

喫煙と乳がんに関する研究はコホート研究 2、ケース・コントロール研究 10 であった(表 E-14, E-15)。2つのコホート研究の結果は一致せず、1つは喫煙者に統計的に有意に高い相対危険度(RR=1.7)が示されたものの他方では関連性はなく、むしろ pack-years の高い女性に低い RR(=0.52)が認められた。

ケース・コントロール研究は 10 のうち 5 の研究が喫煙者に有意に高い RR(1.3-3.3)を認めた。有意な負の関連性を報告した研究はなく喫煙者は $RR \geq 0.8$ であった。研究の殆どが hospital based で

community controlのみを用いたのはただ1研究であったが、Current/ex-smokersにRR=3.3と高いRRが認められた(回答率:ケース77.1%、コントロール85.1%)。閉経前後に分けた解析は5つの研究で行われている。喫煙との関連性は、このうち2つの研究で閉経前女性に比べ閉経後女性に大きかったが、全体ではっきりとした傾向は見られなかった。

2. 飲酒と乳がん

飲酒と乳がんに関する研究はコホート研究1、ケース・コントロール研究9であった(表E-16, E-17)。コホート研究では飲酒習慣、アルコールの種類、アルコール摂取量とも有意な関連性は認められなかった。

ケース・コントロール研究は9のうち3の研究において、飲酒に関する何らかの変数と乳がんに関連性があることが認められた(currentまたはdaily drinkerでRR1.3-1.8、毎日1合の飲酒、閉経前女性でRR2.0)。Community controlのみを用いたのは1研究であったが、飲酒との関連性は見られなかった。アルコールの種類による解析は、1研究のみ行われており、ビールの飲酒者に有意に高いリスク(RR1.3-1.6)が認められた。飲酒量による解析は2研究のみで、高摂取者に高いRRが見られたのは1つのみであった。閉経前後に分けた解析は5研究のうち2つが、閉経前女性についてのみ有意な関連性を認めたが、飲酒との関連性が50歳以下に比べ50歳以上で高い報告もある。

D. 考察

以上の研究結果のまとめでは、飲酒と乳がんとの関連は概して認められず、喫煙習慣と乳がんの関連性が示唆されているが、他国での研究も含めた過去のレビューでは異なる結果が報告されている。従来より飲酒は多くの研究で乳がんとの正の関連性を示しており、1997年のAICRや2003年のIARCによる

出版物でも飲酒の乳がんへの関与が示されている。2002年の過去の53研究(計約15万人の対象者)を含めた再解析では、毎日10g(=one alcoholic drink)で7.1%(95% CI 5.5-8.7%)のリスクの上昇があることがわかった。対象をコホート研究のみに限っても5.0%のリスク増加であった。今回のレビューの対象となった日本における研究では、殆どアルコール摂取量の推定がなされておらず、dailyあるいはcurrentという飲酒習慣のカテゴリー化では、この大きさのリスク上昇を把握することは無理であろう。

一方、喫煙は概して乳がんとの関連性は認められておらず、この再解析でも、非飲酒者においてever-smoker、current smokerのリスクはnever-smokerに比べそれぞれ1.03(95%CI 0.98-1.07)、0.99(95%CI 0.92-1.05)であった。コホート研究に限ってもever-smokerのリスクは1.00である。しかし最近(2004年)の米国における11万人を対象としたコホート研究(Reynolds, et al, 2004)では、飲酒量等を含む因子で補正後current smokerはnever smokerに比べRR=1.3と有意なリスク上昇が示された。

喫煙と乳がんの関連については、交絡因子としての飲酒の影響が指摘されている。飲酒を補正しない場合、飲酒量に従い、喫煙と乳がんの正の関連性が強まる。本レビュー対象研究のうち、年齢などマッチングの変数のみの補正によるRR値とさらに飲酒と喫煙が互いに補正されたRR値の両者が記載された論文が3つあったが(Hanaoka, kato, Tung)、どれもRR値に大きな変化はなかった。他の研究も、喫煙あるいは飲酒を補正因子として用いてないものの、それらに乳がんとの関連性が認められなかったためであると考えられる。先のReynoldsらの研究では、乳がん家族歴のある女性では喫煙と乳がんとの関連性は認められず遺伝的感受性が指摘されている。日本人女性は他の人種に比べ、乳がん喫煙の関連性がより高いのかもしれない。ただし、前述のように飲酒量の

把握ができておらず、飲酒の補正がしきれていないため喫煙と乳がんの正の関連性の傾向が認められたという可能性もある。各研究とも補正因子は異なるが、喫煙、飲酒とも乳がんとの関連性において従来から確定されている乳がん危険因子による交絡の影響は殆どなく(Hanaoka, Kato, Tung, Kirose, Hu, Ueji)、この点では先の 53 研究の再解析からの結果と一致していた。

E. 結論

過去の日本における分析疫学研究では、飲酒と乳がんとの関連は概して認められず、喫煙習慣と乳がんの関連性が示唆された。しかし、コホート研究が少ないこと、population-based でのケース・コントロール研究が少ないこと、アルコール摂取量の推定が充分でないなどの問題があり、これらの問題点を解消するための研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimizu N, Shimizu H, et al. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. Br J Cancer 2003; 88: 1038-43.
- 2) Nagata C, Shimizu H, et al. Dietary soy and fats in relation to serum insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor-binding protein-3 levels in premenopausal Japanese women. Nutr Cancer 2003; 45: 185-189.

2. 学会発表

清水なつき、清水弘之、他。栄養・食品摂取と大腸がんに関するコホート研究。日本疫学会学術総会、福岡、2003年1月。

厚生労働科学研究費補助金(がん予防等健康科学総合研究事業)
分担研究報告書

生活習慣改善による大腸がん予防法の開発と評価

分担研究者 溝上哲也 九州大学大学院医学研究院疫学・予防医学 助教授

研究要旨

日本人における喫煙・飲酒と大腸がんに関する疫学的知見を整理した。飲酒については主にコホート研究で大腸がんとの関連性を支持する、比較的一致した結果が得られていた。一方、喫煙は大腸がんとの一致した関連性を認めなかった。飲酒は、日本人における大腸がんのリスクを高める要因として相応の証拠がある。

また、大腸がん予防をめざした生活習慣改善プログラムを開発し、その評価のため、行動変容及び生体指標を結果指標に用いた職域介入研究に着手した。

I. 日本人における喫煙・飲酒と大腸がんに関する疫学的知見のレビュー

A. 研究目的

大腸がんは日本において急激に増加し、現在、その死亡率は世界的に最も高い水準に達している。食生活を含む生活習慣の欧米化が背景にあると考えられるが、日本人における大腸がん増大の要因は明確ではない。日本人男性の喫煙率は先進國中上位であり、またタバコは確立された発がん要因であることを考慮すると、大腸がんとの関連も疑われるところである。飲酒については、日本人はアルコールへの感受性が高く、飲酒により疾病リスクが高まりやすいことも考えられており、日本人における疫学的な証拠を整理しておくことが重要である。本研究は、日本で行われた大腸がんの疫学研究をレビューし、喫煙習慣及び飲酒習慣と大腸がんとの関連についての日本人での疫学的知見を整理する。このことにより、これらの生活習慣の改善が日本人の大腸がん予防に寄与しうるかどうかを明らかにし、今後の大腸がん予防対策の策定に役立てる。

B. 研究方法

喫煙習慣及び飲酒習慣と大腸がんの関連について、これまで日本人を対象に行われた疫学研究論文を収集した。文献検索にあたっては PubMed 等を用いた。検索した文献に引用されている関連論文や、本研究班分担班員が著者となっている刊行予定の論文についても収集した。なお、ハワイを含む海外の日系人についての研究は対象外とした。著者、発行年、対象者数、オッズ比(症例対照研究)または相対危険度(コホート研究)、リスク推定値の 95%信頼区間をエビデンス・テーブルに整理した。大腸がんとしてではなく、結腸がんと直腸がんに分けて解析されている場合が多かったため、主に部位別の解析結果について整理した。

(倫理面での配慮)

本研究はすでに論文報告された研究成績にもとづくため倫理面の問題はない。

C. 研究結果(附表 E-7-E-10 及び S-7-S-10)

喫煙と大腸がんについては症例対照研究 13 件、コホート研究 6 件、また飲酒と大腸がんについては症例対照研究 12 件、コホート研究 4 件を検索し得た。

1. 喫煙

結腸がんについては、統計的に有意な喫煙によるリスク上昇を認めた研究は1件、反対に統計的に有意なリスク低下を認めた研究が4件あった。研究の種類別にみると、喫煙によるリスクの低下を認めた研究は症例対照研究に限られ、またそのような結果は1990年までに行われた研究にのみ観察されている。リスクの上昇を認めた1つの研究はコホート研究であるが、ほぼ同時期に行われたコホート研究ではリスクの上昇は認めていない。

直腸がんについては、統計的に有意な喫煙によるリスク上昇を認めた研究は4件（うち3件がコホート研究）、統計的に有意なリスクの低下を認めた研究はなかった。

男女別解析を行っている研究では、統計的に有意な関連を認めたのは男のみであった。女は喫煙者割合が低いこともあり、統計的に意味のある関連性をみいだした研究はなかった。

2. 飲酒

結腸がんについては、飲酒に伴う統計的に有意なリスク上昇を認めた研究は6件、反対に統計的に有意なリスク低下を認めた研究が1件あった。飲酒によるリスクの上昇を認めたのは症例対照研究3件とコホート研究3件と、研究の種類によらない。リスク上昇を認めた研究のうち2つの研究では部位別の検討をしており、いずれもS状結腸を含む大腸遠位部でのリスク上昇を認めるものの、大腸近位部では明らかな関連を認めない結果であった。飲酒による有意なリスクの高まりを認めた3つのコホート研究ではいずれも統計的に有意な量-反応関係をみいだしている。

直腸がんについては、飲酒に伴う統計的に有意なリスク上昇を認めた研究は3件、統計的に有意なリスクの低下を認めた研究はなかった。リスク上昇を認めた1つのコホート研究は、統計的に有意な量-反応関係を報告している。

男女別解析を行っている研究では、統計的に有意な関連を認めたのは男のみであった。女は飲酒者割合が低いこともあり、統計的に意味のある関連性をみいだした研究はなかった。

D. 考察

今回レビューした日本人を対象にした研究では、喫煙については結腸がんとの関連を認める結果と認めない結果があり、また関連を認めた研究でもリスク上昇とリスク低下を認める場合とがあった。研究が行われた時代により、また研究方法により不均一な結果が報告されている。2004年1月の日本疫学会にて発表された研究でも、コホート研究では喫煙は大腸がんのリスク増加に関連していたが、症例対照研究では明らかな関連性を認めておらず、研究方法による結果の不一致がみられる。現在のところ、日本人を対象にして行われた研究では、喫煙と結腸がんとの明確な関連性を示唆する、一致した結果は得られていないといえよう。一方、直腸については、コホート研究では比較的一致したリスクの上昇が認められている。喫煙習慣が大腸がんの主要な危険因子とどのように関連しているかを含め、両者の関連性についてはさらに検討が必要である。大腸がんの前がん病変である大腸ポリープについては、国内外の多数の研究が喫煙によるリスクの上昇を認めている。大腸ポリープと大腸がんとは喫煙の影響は異なることが考えられる。

日本人を対象にして行われた研究では、飲酒と結腸がんとの関連を示唆する結果が主にコホート研究から得られている。また量-反応関係を認める結果も報告されている。症例対照研究でもこれらの関連を支持する結果が半数程度はみられ、特に近年報告された研究ではリスクの上昇を認めている。直腸がんとの関連性を支持する結果は結腸がんに比べるとやや少ない。以上より、日本人において、飲酒は大腸がん、特に結腸がんのリスク要因であることを示唆する疫学的な証拠が蓄積されていると考えられる。日本人は欧米人に比べ遺伝的に飲酒の感受性が高いとされる。食道がんではアルコールに対する感受性の高い群でのリスクの高まりがみられるが、大腸がんでも遺伝的な要因を含めた検討が今後の課題であろう。飲酒自身が大腸発がんに関与しているのではなく、DNAのメチル化、合成および修復などに関

与する葉酸の吸収や利用を飲酒が阻害することで、間接的に発がんに促進的に働くことが考えられている。このようなメカニズムを想定するならば、飲酒のみでなくそれ以外の食事要因についても同時に考慮した解析が行われる必要がある。大腸の部位別の分析や、アルコール飲料の種類についての分析は十分でないため、これらについての検討も今後の課題である。

E. 結論

日本人における喫煙・飲酒と大腸がんとの疫学的知見を整理した。飲酒については特にコホート研究で大腸がんとの関連性を支持する比較的一致した結果が得られている。喫煙については結腸がんとの一致した関連性を認めなかったものの、直腸がんについては喫煙との関連を示唆する結果が得られていた。飲酒は、日本人における大腸がんのリスクを高める要因として相当の証拠がある。

II. 大腸がん予防をめざした職域介入研究

A. 研究目的

日本人における大腸がんの罹患率・死亡率は、現在、世界的に最も高い水準にある。食生活を含む生活習慣の欧米化が背景にあると考えられる。大腸がん予防のためには、まず大腸がんに関連する生活習慣を明らかにした上で、一般集団を対象に予防的な生活習慣を身につけるための健康教育・情報提供を行い、日常生活の中での実践を促す必要がある。本研究では、大腸がんに予防的な生活習慣について代表的な文献にあたり、疫学的証拠が比較的蓄積されており、また他の部位のがんや、がん以外の生活習慣病の予防も期待しうる生活習慣を選び出した。これらの生活習慣を身につけるための健康教育手法を開発し、それを職域介入研究により評価することを目的とする。

B. 研究方法

1997年に発表された「食生活とがん予防に関する

報告書」「食生活指針」(世界がん研究基金・米国がん研究財団)を基本とし、それ以降に発表された大腸がんの疫学論文やレビュー論文に当たった。これらより大腸がんの予防に関連していることが強く示唆されている生活習慣として、運動、植物を中心とした食生活、野菜や果物、節酒または禁酒、葉酸、カルシウムを今回の大腸がん予防の行動目標とすることとした。なお、肉の摂取がリスク高めることは「ほぼ確実」と判定されているが、肉の摂取制限を食生活の目標に含めなかったのは日本人の摂取量が欧米と比較し低いためである。

北九州市職員から参加者を募り、まず3日間の食事記録と生活習慣調査を行う。参加者の半数を無作為に選び、目標とする生活習慣を目指し管理栄養士と運動指導者が集団教育を行う。日常生活での取り組みを促進する方法として、介入群には生活習慣を自己点検する方式を研究期間中、実践してもらうこととした。4ヶ月後と1年後に再調査を実施し、介入の効果について行動変容を指標として評価を行う。また尿・血液の検体を採取し、生活習慣改善群と非改善群との間で 8-hydroxydeoxyguanosine (以下、8-OH-dG)などの酸化ストレス指標を比較し、生活習慣改善に伴う生体への影響について評価する。

(倫理面での配慮)

本研究計画は九州大学倫理委員会での承認を得た。また参加者からは文書で承諾書を得ることとした。

C. 研究結果

2004年3月末までに82名の参加者に対し、3日間の食事記録、その他の生活習慣についての調査、採尿を行った。そのうち半数には、日常生活での運動量を増やすことと、野菜・果物とカルシウムの摂取を促す健康教育を実施した。食事記録は、管理栄養士が市販の栄養診断ソフトに入力し、栄養素などを個人単位に計算した。尿検体は凍結保存し、8-OH-dG測定の前準備を進めている。また採血への協力が得られた80人については、血清を凍結保存し、がんとの関連が疑われているビタミンや植物由来化

学物質等の測定に備えている。

D. 考察

調査時期が年度末の繁忙期にかかり、一部、食事記録が十分行えなかった場合もあったが、比較的良好的な研究への協力が得られている。今後、参加者を200名程度まで増やす予定である。ベースライン調査から4ヶ月後に簡易生活習慣調査を実施し、さらに1年後には3日間の食事記録と生活習慣調査を実施し、積極的に介入した群で、目標とした生活習慣の改善がより高い頻度でみられるかどうかを評価する。あわせて、酸化性 DNA 損傷の指標である尿中 8-OH-dG の測定を行い、生活習慣改善によるがんに関連する生体指標への影響を評価する。

E. 結論

大腸がん予防をめざした職域介入研究を開始した。今年度は参加者82人についてのベースライン調査と、その半数に対しては大腸がん予防と関連した健康教育を実施した。次年度、募集を対象者数200名に達するまで継続し、1年後に介入の評価を実施する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mizoue T, et al. Prospective study of screening for stomach cancer in Japan. *Int J Cancer* 2003; 106: 103-107.
- 2) Kondo T, Mizoue T, et al. Familial aggregation of stomach cancer history in parents and offspring in comparison with other sites. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 579-583.
- 3) Hoshiyama Y, Mizoue T, et al. A nested case-control study of stomach cancer in relation to green tea consumption in Japan. *Br J Cancer* 2004; 90: 135-138.

2. 学会発表

溝上哲也, 他. 食事パターンと大腸腺腫に関する症例対照研究: 自衛隊研究 日本疫学会総会 2004年1月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表E-1 喫煙と全がんとの関連に関するコホート研究(エビデンステーブル)

References Author	Study period		Study population		Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments				
	Year		Number of subjects for analysis	Source of subjects							Event followed	Number of incident cases or deaths		
Kono et al J Cancer Res Clin Oncol, 1985; 110: 161-164	1985	1965-1977 (12.7 years)	5446 men 27-89 years old mean 49 years old	Male Japanese Physicians	Death	235 deaths	1.00		Age	Follow-up by Permanent address (Honscki)				
							0.95 (0.62-1.47)							
							1.60 (1.12-2.30)							
							1.09 (0.63-1.88)							
							1.59 (1.05-2.39)							
2.08 (1.37-3.17)		p<0.05												
Kono et al Jpn J Cancer Res, 1987; 78: 1323-1328	1987	1965-1983 (19 years)	5130 men 27-89 years old mean 49 years old	Male Japanese Physicians	Death	380 deaths	1.00		Age, alcohol drinking	Follow-up by Permanent address (Honscki)				
							1.38 (1.07-1.77)							
							1.54 (1.15-2.05)							
Hirayama Karger, Life-style and mortality	1990	1965-1982 (17 years)	122,261 men 142,857 women ≥40 years old	95% census population	Death	8,794 men	1.00		Age	Follow-up by death certificates, registral registry, 90% confidence interval				
							1.65 (1.56-5.76)							
							1.40							
							1.64							
							1.77							
Nonsmoker	1.00	1.42 (1.31-1.54)	1.58 (1.49-1.67)	1.86 (1.75-1.97)	1.00	1.76 (1.63-1.89)	1.61 (1.53-1.70)	1.00	1.49 (1.27-1.74)	1.45 (1.19-1.78)	0.95 (0.76-1.19)			
												1.42 (1.31-1.54)		
												1.58 (1.49-1.67)		
												1.86 (1.75-1.97)		
												1.76 (1.63-1.89)		
1.61 (1.53-1.70)														
Nonsmoker Start ≤19 years old 20+	1.00	1.49 (1.27-1.74)	1.45 (1.19-1.78)	0.95 (0.76-1.19)	1.00	1.49 (1.27-1.74)	1.45 (1.19-1.78)	0.95 (0.76-1.19)						
												1.49 (1.27-1.74)		
												1.45 (1.19-1.78)		
												1.49 (1.27-1.74)		
												1.45 (1.19-1.78)		

References Author	Study period Year	Study population		Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments				
		Number of subjects for analysis	Source of subjects Event followed Number of incident cases or deaths										
Akiba et al Environ Health Perspect 1994; suppl 8: 15-20	1994	1963-1988+ (25 years)	93,000 atomic bomb survivors, 27,000 non exposed subjects and in-exposed subjects)	Incidence	2,817 men and 2,435 women	5,946 women	Never Daily smoker	1.00 1.32 (1.24-1.41)					
				RERF LLS life Span Study									
				Cohort (atomic bomb survivors and in-exposed subjects)									
Takezaki et al Nippon Koshu Eisshi Zasshi 1999; 46: 904-914	1999	1988-1997 (9 years)	3541 men (40-79 yeears old) 4121 women	Death	153 men 87 women	55 5 92 77 1 6	Never/quit 1+ year Quit <1 year Current Never/quit 1+ year Quit <1 year Current	0.59 (0.42-0.83) 1.15 (0.48-2.91) 1.00 0.61 (0.27-1.41) 3.10 (0.37- 1.00	Age Age	Follow-up by residential register and death certificate.			
				Residential register (response rate 80%)									

References Author	Study period		Study population		Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
	Year	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects						
Hara et al Jpn J Cancer Res, 2002; 93: 6-14	2002	1990-1999	19,950 men	Residential registry	Death	424 men	Never	1.00		Age, area, education, medication, hypertension, leisure time physical exercise, vegetable, fruit, fish, pickles, soy and red meat intake, alcohol, BMI.
							Past	1.09 (0.77-1.54)		
							Current	1.61 (1.20-2.15)		
							-19 Pack-Year	1.33 (0.88-2.00)		
							20-29	1.41 (0.94-2.10)		
							30+	1.83 (1.34-2.51)	p<0.01	
							1-19 cigarettes/day	1.00		
							20-29	1.21 (0.89-1.64)		
							30+	1.00 (0.68-1.47)	p=0.80	
							Start ≤19 years old	1.00		
20-24	0.86 (0.63-1.17)									
25+	0.77 (0.49-1.19)	p=0.21								
Kawaminami et al 2003 Jpn J Hyg, 2003; 57: 669-673	1980-1999 (20 years)	9629 subjects (30+ years old) NIPPON	National cardiovascular survey (Random sampling)	Death	345 men	Never	1.00		Age, body mass index, place of residence, alcohol drinking habit.	
						Past	1.17 (0.80-1.70)			
						Current	1.62			
						-20 cigarettes/day	1.39 (0.99-1.93)			
						21-40	1.77 (1.21-2.58)			
						41+	1.70 (0.85-3.40)	trend(+)		
						1-19 cigarettes/day	1.00			
						20-29	1.77 (0.60-5.17)			
						30+	6.03 (1.36-	p=0.01		
						Start ≤24 years old	1.00			
25+	0.63 (0.20-1.92)	p=0.22								

References Author	Study period		Study population		Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
	Year	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects Event followed incident cases or deaths						
				233 women	Never Past Current -20 cigarettes/day 21-40 41+	205 5 23 22 1 0	1.00 0.79 (0.32-1.94) 1.09 1.15 (0.73-1.81) 0.75 (0.10-5.45)			
Inoue et al Prev Med (in press)	2004	1990-2001	44,521 men	Incidence 2,969 men	Residential registry Never Past Current -19 Pack-Year 20-29 30-39 40+	488 777 1704 190 307 168 168	1.00 1.37 (1.22-1.54) 1.64 (1.48-1.82) 1.26 (1.06-1.49) 1.54 (1.33-1.79) 1.76 (1.54-2.08) 1.76 (1.56-1.98)		Age, area, alcohol, BMI, green vegetable intake.	p<0.001
					1-19 cigarettes/day 20-29 30+	483 796 425	1.48 (1.29-1.68) 1.71 (1.52-1.93) 1.72 (1.51-1.98)			p<0.05
					Start 25+ years old 20-24 ≤19	65 164 38	1.50 (1.28-1.74) 1.62 (1.45-1.82) 1.81 (1.58-2.08)			p<0.05
				Death	Never Past Current -19 Pack-Year 20-29 30-39 40+	223 351 837 96 153 220 367	1.00 1.35 (1.13-1.78) 1.78 (1.53-2.09) 1.49 (1.16-1.91) 1.75 (1.41-2.17) 1.86 (1.53-2.26) 1.76 (1.56-2.22)			n.s.
					1-19 cigarettes/day 20-29 30+	244 391 202	1.64 (1.35-1.98) 1.86 (1.56-2.21) 1.84 (1.51-2.25)			n.s.

References Author	Study period		Study population		Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
	Year	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects followed or deaths						
					Start 25+ years old	142	1.65 (1.32-2.06)			
					20-24	473	1.71 (1.45-2.03)			
					≤19	222	2.11 (1.73-2.57)	p<0.05		
					Never	1779	1.00			
					Past	37	1.47 (1.05-2.05)			
					Current	137	1.46 (1.21-1.75)			
					-19 Pack-Year	80	1.34 (1.06-1.69)			
					20-29	30	1.78 (1.20-2.63)			
					30-39	10	1.32 (0.71-2.47)			
					40+	17	1.83 (1.13-2.96)	n.s.		
					1-19 cigarettes/day	90	1.45 (1.16-1.81)			
					20-29	32	1.42 (0.99-2.03)			
					30+	15	1.63 (0.98-2.72)	n.s.		
					Start 25+ years old	92	1.39 (1.12-1.73)			
					20-24	40	1.73 (1.24-2.41)			
					≤19	5	1.10 (0.45-2.66)	n.s.		
					Never	656	1.00			
					Past	10	1.03 (0.53-1.99)			
					Current	55	1.58 (1.18-2.12)			
					-19 Pack-Year	23	1.08 (1.69-1.67)			
					20-29	20	3.37 (2.09-5.44)			
					30-39	7	2.18 (1.03-4.62)			
					40+	8	1.26 (0.52-3.06)	n.s.		
					1-19 cigarettes/day	32	1.36 (0.93-2.00)			
					20-29	16	1.99 (1.20-3.31)			
					30+	7	1.96 (0.93-4.15)	n.s.		
					Start 25+ years old	35	1.41 (0.99-2.00)			
					20-24	18	2.22 (1.34-3.70)			
					≤19	2	1.36 (0.34-5.51)	n.s.		

表E-2 飲酒と全がんとの関連に関するコホート研究(エビデンステーブル)

References Author	Year	Study period	Study population Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments	
Kono et al Int J Epidemiol, 1986; 15: 527- 532	1986	1965-1983 (19 years)	5135 men	Male Japanese Physicians	Death	381 deaths	Non-drinker	78	1.00				Follow-up by Permanent address (Honseki). 1 go: 180ml, 28 ml alcohol
							Ex-drinker	35	1.1 (0.8-1.7)				
							Occasional drinker	103	1.1 (0.8-1.5)				
							<2 go /day	83	1.2 (0.9-1.6)				
							≥2 go/day	82	1.6 (1.1-2.1)				
Kono et al Jpn J Cancer Res, 1987; 78: 1323-1328	1987	1965-1983 (19 years)	5130 men 27-89 years old mean 49 years old	Male Japanese Physicians	Death	380 deaths	Non-drinker		1.00				Follow-up by Permanent address (Honseki). 1 go: 180ml, 28 ml alcohol
							Occasional drinker		1.06 (0.81-1.38)		Age, smoking.		
							<2 go /day		1.16 (0.60-14.71)				
							≥2 go/day		1.54 (1.15-2.05)				
Hirayama T Karger, Life- style and mortality	1990	1965-1982 (17 years)	122,261 men 142,857 women ≥40 years old	95% census population	Death	8,794 men	Non		1.00			Age	Follow-up by death certificates, registral registry. 90% confidence interval
							Rare		0.92 (0.87-0.98)				
							Occasional		0.92 (0.88-0.97)				
							Daily		1.11 (1.05-1.16)				
							Non		1.00				
							Sake		1.09 (1.04-1.15)				
							Shochu		1.12 (1.04-1.21)				
							Beer		1.10 (1.00-1.22)				
							Whisky		1.26 (1.04-1.54)				
							Other		0.75 (0.50-1.12)				
							Never		1.00				
							Rare		0.97 (0.91-1.05)				
							Occasional		1.07 (0.97-1.17)				
							Daily		1.07 (0.87-1.31)				
							Non		1.00				
Sake		1.15 (0.88-1.51)											
Shochu		1.09 (0.70-1.70)											
Beer		0.67 (0.31-1.43)											
Whisky													
Other		1.62 (0.89-2.93)											

References Author	Year	Study period	Study population Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Takezaki et al Nippon Koshu Eisei Zasshi 1999; 46: 904- 914	1999	1988-1997 (9 years)	3541 men (40-79 years old)	Residential (response rate)	Death	153 men	Never/Occasional (<2 go /day/Occas. large ≥2 go/day	81	0.57 (0.32-1.03)		Age	Follow-up by residential register and death certificate.
							Never/Occasional (<2 go /day/Occas. large ≥2 go/day	86	-			
Tsugane et al Am J Epidemiol. 1999; 150: 1201-1207	1999	1990-1996 (6 years)	19,231 men	Residential	Death	214 deaths	Non drinker	44	1.00			Age, area, education, past history of hypertension, sports at leisuretime, yellow vegetable, fruit, fish, miso soup, pickled vegetables. Age, area, number of cigarettes smoked per day
							Occasional drinker	19	0.79 (0.44-1.44)			
							1-149 g of ethanol/week	22	0.53 (0.29-0.94)			
							150-299	34	0.90 (0.56-1.45)			
							300-449	44	1.48 (0.94-2.35)			
							450+	51	1.54 (0.98-2.42)	p=0.002		
							Nonsmokers (never, ex-)					
							Non drinker	23	1.00			
							Occasional drinker	13	1.12 (0.57-2.22)			
							1-149 g of ethanol/week	8	0.41 (0.18-0.91)			
150-299	10	0.54 (0.26-1.14)										
300-449	10	0.82 (0.39-1.74)										
450+	12	1.17 (0.58-2.36)										
Current smokers												
Non drinker	20	1.10 (0.59-2.04)										
Occasional drinker	6	0.70 (0.28-1.75)										
1-149 g of ethanol/week	14	1.02 (0.52-2.00)										
150-299	24	1.30 (0.72-2.34)										
300-449	33	2.06 (1.18-3.60)										
450+	37	2.18 (1.25-3.78)										