

検討が行われた6研究のうち1研究で green-yellow vegetables 摂取頻度の増加と胃癌死亡リスク低下との間に有意な傾向性を認め、また他の1研究では green vegetables と yellow vegetables に分けて検討を行った結果、双方とも摂取頻度の増加に伴い胃癌罹患リスクの低下を認めたが、傾向性検定では yellow vegetables のみ有意であった。他の研究では野菜摂取と胃癌との間に有意な負の関連を認めたものはなかった。

野菜と胃癌に関する症例対照研究は9研究行われていた(表 E-4)。raw vegetables (fresh vegetables)では検討が実施された6研究のうち5研究(うち1研究は男性のみ)で摂取頻度と胃癌リスクとの間に有意な負の関連を認めた。他に胃癌リスク低下との有意な関連を認めたのは、celery (1研究)、lettuce (1研究)、green vegetables (1研究)、carrots (1研究)であった。一方 green-yellow vegetables に関しては検討が行われた3研究のうち2研究で摂取の増加とともに胃癌リスクが低下する傾向を認めたが最終的に有意なものはなかった。

果物と胃癌との関連を検討したコホート研究は8研究存在し(表 E-5)、うち5研究で摂取頻度と胃癌リスクとの間に負の傾向性を認めたが、傾向性が有意であったのは1研究のみであった。また症例対照研究は同じく8研究あり、うち果物全体(fruits)との検討が行われた5研究はいずれも摂取頻度と胃癌との間に負の関連を認め、うち2研究で有意であった。また他3研究のうち2研究では柑橘類とそれ以外の果物を分けて検討を行い、うち住民対照と病院対照の双方で検討した1研究ではいずれの果物でも胃癌リスクの低下を認め、うち住民対照で other fruits が有意な傾向性を認めた。残る1研究では Japanese pear, plum, pineapple 摂取頻度と胃癌リスクとの関連が有意であった。

わが国における飲料と胃癌に関するコホート研究は7研究存在した(Table1)。全てについて緑茶に関する検討が行われているが、飲用により有意な胃癌リスク低下を示した研究はなかった。しかしながら1研究では女性の遠位部の胃癌との有意な負の関

連を示した。また紅茶、コーヒー等の他の飲料でも摂取量と胃癌リスクとの間に負の関連を示した研究はなかった。症例対照研究は3研究を認め (Table2)、緑茶との関連については3研究のうち2研究でそれぞれ1日 10 杯以上(住民対照)、7 杯以上で有意に胃癌リスクが低下していた。他の飲料との関連は認めなかった。

D. 考察

野菜に関しては、症例対照研究で特に生野菜摂取による胃癌リスクの低下を多くの研究で認めたが、コホート研究の多くでは野菜摂取と胃癌との関連は明確ではなかった。また果物に関してはコホート研究、症例対照研究とも多くの研究で果物摂取頻度の増加とともに胃癌リスクが低下する傾向を認めたが有意な関連を認めたものは数少なかった。

これまでの研究はそのほとんどが対象者の野菜もしくは果物の摂取量ではなく、頻度による検討にとどまっており、胃癌との関係を明らかにするには限界があると考えられる。また特に野菜においてコホート研究と比較し、症例対照研究においてリスク低下を示す傾向が顕著であるため、症例対照研究における結果は種々のバイアスによる影響による可能性を考慮する必要があると考える。

緑茶については、2つの症例対照研究で多量飲用者での有意なリスク低下を認めたが、コホートでは同様の傾向を認めなかった。野菜の場合と同様に症例対照研究におけるバイアスの影響を考慮する必要がある。また1コホート研究では女性で遠位部のがんの有意なリスク低下を認めているが、詳細部位ごとに検討を実施した別のコホート研究ではいずれの部位においても緑茶と胃癌との間に関連を認めない。今後、詳細部位で緑茶の胃癌に対する影響が異なるかどうかをさらに検討する必要があると考える。

E. 結論

これまでの日本における疫学研究からは野菜、果物摂取が胃癌リスクを低下させるとする確定的な

知見は得られていないと考えられ、今後定量的な野菜および果物摂取量評価によるさらなる検討が必要であると考えられる。また緑茶と胃がんに関してはコホート研究の多くで摂取杯数増加によるリスク低下を認めておらず、現時点の知見では飲用による予防効果は明らかではないと考えられる。

2) 宮城県地域住民を対象とした喫煙と胃がんに関するコホート研究

B. 研究方法

宮城県で、胃がんを含むがん罹患状況の追跡を現在継続的に実施している2つのコホート研究のデータを使って喫煙と胃がん罹患リスクとの関連について検討を行った。コホート1は1984年に宮城県1市2町でベースライン調査が実施され1992年末までのがん罹患状況の追跡が完了している。コホート2は1990年にベースライン調査が実施され、1997年末までの対象者のがん罹患状況の確認を終えている。がん既往者等を除いた解析対象者はコホート1が40歳以上の9,980人、コホート2が40-64歳の19,412人の男性であり、各コホートについてCox比例ハザードモデルによる多変量補正ハザード比を計算の後、general variance-based methodにより2つのハザード比の統合を行った。

(倫理面での配慮)

本研究で使用した2つのコホート研究の実施、継続は東北大学医学部倫理委員会にて承認を得ている。

C. 研究結果

現在喫煙者の非喫煙者と比較した多変量補正の胃がんハザード比(95%CI)はコホート1で1.91(1.31-2.79)、コホート2で1.76(1.17-2.66)、両コホートの値をプールした値は1.84(1.39-2.43)といずれも有意であった。この結果は追跡開始後最初の3年間に診断された症例を除いた場合でも同様の結果だった。

D. 考察

本研究では交絡要因となる可能性のある食事要因等の補正を実施していること、胃がん死亡ではなく罹患をエンドポイントとして用いている等の点で他研究に比べ利点を持つと考えられる。またコホート全構成者のうちコホート1で28.7%、コホート2で15.0%ががんの既往や喫煙状況に関して未回答であったため解析から除外されているが、除外者と解析対象者の間には大きな特性の差を認めておらず、除外による研究結果への影響は小さいと考えられる。

E. 結論

宮城県に居住する一般住民を対象としたコホートにおいて喫煙が胃がんリスクを上昇させることが明らかにされた。

3) 日本における喫煙、飲酒と胃がんに関する疫学研究結果の総括評価(表 S-3, S-4, S-5, S-6)

B. 研究方法

PubMedから検索された文献に基づいて、日本における喫煙、飲酒と胃がんとの関連を検討したコホート研究もしくは症例対照研究の相対危険度(オッズ比)および統計学的検定の結果を検討の上、各研究結果のstrength of evidenceをstrong(↑↑↑もしくは↓↓↓で表示、以下同様)、moderate(↑↑もしくは↓↓)、weak(↑もしくは↓)、no association(-)の4段階で評価を行ない、その研究数の合計を研究デザイン毎にまとめた。その際、同一の対象集団において複数の論文発表がなされている場合には、研究期間(追跡期間もしくは症例および対照の収集期間)が最も長いものを採用し、症例対照研究で住民対照と病院対照の両方の結果が提示されている場合には住民対照の結果を採用した。また男性と女性の結果が別々に掲載されている場合にはそれぞれについて評価を実施した。喫煙と胃がんに関する研究ではメタ・アナリシスを実施し、general variance-based methodsにより、要約相対危険度と95%信頼区間を算出した。

(倫理面での配慮)

この研究方法は、既に論文に報告された結果に基づいており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

喫煙と胃がんに関する研究のうち総括評価の対象となるのはコホート研究が8研究(表 S-3)、症例対照研究が13研究(表 S-4)であった。

コホート研究に関する8研究のうち男性の結果を提示しているのが7研究であり、うち3研究で女性の結果が提示されていた。また1研究では男性と女性をあわせた結果が示されていた。男性の7研究の全てで喫煙による胃がんのリスク上昇を認め、うち1研究が強い関連(strong)、4研究が中度の関連(moderate)、1研究が弱い関連(weak)、1研究が無関連(no association)と評価された。男性と女性の両方が含まれる1研究では喫煙と胃がんとの間に弱い正の関連を認め、また女性における3研究では2研究で弱い正の関連、1研究で弱い負の関連であった。

症例対照研究により行われた13研究のうち6研究が男性と女性のそれぞれの結果を、1研究が男性のみの結果を、6研究が男性と女性をあわせた結果を示していた。男性の7研究の全てで喫煙による胃がん罹患のオッズ比は1を上回る正の関連を示し、うち3つが強い関連、3つが中度の関連、1つが弱い関連であった。男性と女性をあわせた6研究では3研究が強い正の関連、1研究が弱い正の関連、2研究が無関連と評価された。また女性の6研究では1研究が強い正の関連、1研究が中度の正の関連、1研究が弱い正の関連を示し、3研究が無関連であった。

上記の研究のうち信頼区間が提示されていない等の理由により除かれた6研究以外を用いて実施したrandom effect modelによるメタ・アナリシスの結果は、全研究の相対危険度(95%信頼区間)は男女計1.68(1.45-1.94)、男性1.80(1.56-2.08)、女性1.19(1.12-1.26)であり、同様にコホート研究では男女計1.48(1.28-1.71)、男性1.51(1.39-1.64)、女性1.18(1.11-1.25)、症例対照研究では男女計1.86(1.50-2.31)、男性2.10(1.82-2.43)、女性1.41

(1.10-1.82)となり、いずれにおいても胃がんリスクの有意な上昇を認めた。

飲酒と胃がんに関しては、6コホート研究(表 S-5)および8症例対照研究(表 S-6)が総括評価の対象となった。

6コホート研究のうち、5研究が男性の結果を提示し、うち3研究が女性の結果を示していた。残る1研究は男女あわせた結果を示している。男性では強い正の関連を示すのが1研究、弱い負の関連を示すのが1研究であり、残る3研究は無関係であった。しかしながらこのうち1研究では飲酒が胃上部3分の1におけるがんと中度の正の関連を示した。男女合計でのリスクを示した1研究では飲酒は胃がんと弱い正の関連であった。女性では3研究とも関連を認めなかった。

8症例対照研究のうち、4研究が男性の結果を示し、この中で3研究が女性の結果をあわせて提示していた。4研究は男女あわせた胃がんリスクを提示していた。このうち男女合計のオッズ比を提示した1研究で弱い負の関連を認めた他はいずれも関連を認めなかった。

D. 考察

喫煙に関しては男性においてほぼ一致して、女性でも過半数の研究で胃がんとの正の関連を示した。またメタ・アナリシスの結果でも男性、女性とも研究デザインを問わず有意なリスク上昇を示した。女性に比べ男性が高いリスクを示したのは、男性の方に喫煙本数が多い高度曝露者がより多く含まれているためと考えられる。最近(2002年)に出されたIARC Working Groupによる評価でも喫煙と胃がんとの因果関係はsufficientとされており、本研究の結果と一致するものである。

一方、飲酒と胃がんに関しては、多くの研究で関連を認めなかった。1997年のWorld Cancer Research Fund(WCRF)のreportでは飲酒は胃がん全体とはおそらく関連はないが、噴門部がんとの関連の可能性はあるとされている。飲酒と胃がんとの関係を詳細部位ごとで検討した研究のうち1研究で噴門部を含

む胃上部3分の1におけるがんと有意な正の関連を示している。今後噴門部がんと関連の検討がさらに必要である。

E. 結論

本研究の結果から喫煙は胃がんのリスクを上昇させる十分な根拠があると考えられ、喫煙対策の推進により胃がん罹患をさらに減少させることが可能であるとする。飲酒に関しては全体としては関連を認めなかったが、噴門部がんとは関連する可能性があり、今後詳細部位ごとの検討をさらにすすめる必要があるとする。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe T, Tsuji I, et al. Constipation, laxative use and risk of colorectal cancer: The Miyagi Cohort Study. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2109-2115.
- 2) Koizumi Y, Tsuji I, et al. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer* 2004; 112: 1049-1055.
- 3) Kuriyama S, Tsuji I, et al. Obesity and risk of cancer in Japan. *Int J Cancer* 2005; 113: 148-157.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1 飲料と胃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	Study population					Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	P for trend	Confounding variables considered	
	Year	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed					Number of incident cases or deaths
Nakachi K Biofactors. 2000; 13: 49-54.	2000	1986-1999	8,552	Population-based Saitama Prefecture	Death	140	Green tea, cups per day	Sex, and lifestyle factors	1.0	
									-3 10+	0.69 (0.23-1.88)
Tsubono Y N Engl J Med. 2001;344: 632-636.	2001	1984-1992	26,311 11,902 men 14,409 women	Population-based Miyagi Prefecture	Incidence	419 296 men 123 women	Green tea, cups per day	Age, sex, types of health insurance, history of peptic ulcer, smoking status, alcohol consumption, daily consumption of rice, black tea, coffee, meat, green or yellow vegetables, pickled vegetables, other vegetables, fruits, and bean-paste soup	Total	
									<1	1.0
									1-2	1.1 (0.8-1.6)
									3-4	1.0 (0.7-1.4)
									5+	1.2 (0.9-1.6)
									0.13	
									Black tea, cups per day	
									Total	
									never	1.0
									<1	1.1 (0.8-1.5)
1-2	1.0 (0.6-1.8)									
3+	1.1 (0.4-2.8)									
0.53										
Nagano J Cancer Causes Control. 2001; 12: 501-508.	2001	1979-1994	38,540 14,873 men 23,667 women	Atomic-bomb survivors Hiroshima, Nagasaki	Incidence	901	Green tea consumption frequency times per day	City, age, gender, radiation exposure, smoking status, alcohol drinking, body-mass index, education level, and calendar time	Total	
									never	1.0
									<1	0.9 (0.6-1.2)
									1-2	0.8 (0.5-1.1)
									3+	1.0 (0.6-1.6)
									0.98	
									Coffee, cups per day	
									Total	
									never	1.0
									<1	0.9 (0.6-1.2)
1-2	0.8 (0.5-1.1)									
3+	1.0 (0.6-1.6)									
0.98										
Nagano J Cancer Causes Control. 2001; 12: 501-508.	2001	1979-1994	38,540 14,873 men 23,667 women	Atomic-bomb survivors Hiroshima, Nagasaki	Incidence	901	Green tea consumption frequency times per day	City, age, gender, radiation exposure, smoking status, alcohol drinking, body-mass index, education level, and calendar time	123	
									0-1	1.0
									2-4	1.0 (0.82-1.2)
									5+	0.95 (0.76-1.2)
									0.56	

References	Study population							Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	P for trend	Confounding variables considered	
	Author	Year	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths					Category
Hoshiyama Y Br J Cancer. 2002 29; 87: 309-313.	2002	mean 8 years	72,851	Population-based 45 areas of Japan JACC Study	Death	359	Green tea, cups per day	24	1.0	0.634	Age, smoking status, history of peptic ulcer, family history of stomach cancer, consumption of rice, miso soup, green-yellow vegetables, white vegetables, fruits, and preference for salty foods	
							Men	240 men	51			1.6 (0.9-2.9)
							<1	119 women	51			1.1 (0.6-1.9)
							1-2		76			1.1 (0.6-1.9)
							3-4		38			1.0 (0.5-2.0)
							5-9					
							10+					
							Women					
							<1		20			1.0
							1-2		18			1.1 (0.5-2.5)
3-4		40	1.0 (0.5-2.1)									
5-9		32	0.8 (0.4-1.6)									
10+		9	0.7 (0.3-2.0)	0.476								
Koizumi Y Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003; 12: 472-473.	2003	Cohort1 9 years (1984-1992) Cohort2 7 years (1990-1997)	65,915	Population-based Miyagi Prefecture (pooled analysis of two cohorts)	Incidence	733	Green tea, cups per day	156	1.0	0.61	Age, sex, health insurance, parental history of gastric cancer, history of peptic ulcer, smoking status, alcohol consumption, consumption of rice, black tea, coffee, meat, green or yellow vegetables, pickled vegetables, fruits, bean-paste soup, etc.	
							Total	375	137			1.01 (0.80-1.27)
							<1		139			0.89 (0.70-1.13)
							1-2		301			1.06 (0.86-1.30)
							3-4					
							5+					
							Historological subtypes					
							Differentiated					
							<1		154			1.0
							1-2					0.89 (0.63-1.26)
3-4			0.81 (0.57-1.14)									
5+			1.16 (0.87-1.55)	0.21								
Nondifferentiated												
<1			1.0									
1-2			0.75 (0.45-1.23)									
3-4			0.74 (0.45-1.22)									
5+			0.88 (0.57-1.37)	0.67								

References	Study population						Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	P for trend	Confounding variables considered					
	Author	Year	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed					Number of incident cases or deaths	Category	Anatomical subsite		
Sasazuki S Cancer Causes Control. 2004; 15:483-491.	2004	1990-2001	72,943 34,832 men 38,111 women	JPHC study	Incidence	892	95	Cardia	Anatomical subsite						
								<1				1.0			
								1-2				1.21 (0.63-2.30)			
								3-4				0.53 (0.23-1.20)			
								5+				1.27 (0.71-2.26)	0.55		
								Body			157				
								<1				1.0			
								1-2				0.96 (0.57-1.63)			
								3-4				0.92 (0.55-1.55)			
								5+				1.27 (0.81-1.99)	0.21		
								Antrum			197				
								<1				1.0			
								1-2				1.02 (0.64-1.61)			
								3-4				1.02 (0.65-1.60)			
5+				1.05 (0.70-1.58)											
Sasazuki S Cancer Causes Control. 2004; 15:483-491.	2004	1990-2001	72,943 34,832 men 38,111 women	JPHC study	Incidence	892	95	Green tea, cups per day							
								Men							
								All site							
								<1				1.0			
								1-2				0.95 (0.72-1.22)			
								3-4				0.84 (0.65-1.08)			
								5+				0.98 (0.77-1.25)	0.65		
								Upper-third including cardia							
								<1				1.0			
								1-2				1.06 (0.51-2.18)			
								3-4				0.73 (0.34-1.57)			
								5+				1.17 (0.60-2.30)	0.75		
								Distal							
								<1				1.0			
1-2				0.88 (0.64-1.20)											
3-4				0.79 (0.59-1.07)											
5+				0.92 (0.69-1.22)	0.37										

References	Study population					Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	P for trend	Confounding variables considered
	Author	Year	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects				
						Women			age, smoking, health status
						green tea			health status
						≤ several times/month	1.0		health education
						≥ several times/week	0.7 (0.2-2.9)		health screening
						black tea			
						≤ several times/month	1.0		
						≥ several times/week	3.8 (1.1-13.6)		
						Cola			
						≤ several times/month			
						≥ several times/week	Not estimated		
						Coffee			
						≤ several times/month	1.0		
						≥ several times/week	0.3 (0.1-1.4)		
						carbonated drink/ juice			
						≤ several times/month	1.0		
						≥ several times/week	3.5 (1.1-10.9)		

Table2 飲料と胃がんとの関連に関するケースコントロール研究(エビデンステーブル)

author	year	Study time	Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI)	p for trend	Confounding variables considered
Study subjects										
Tajima K	1985	1981-1983	Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: histologically confirmed cases received histologically confirmed examination Controls: patients without stomach cancer	93	186	Green tea (times per day) 4+ -3 Black tea yes no Coffee every day sometimes no	0.64 1.0 0.81 1.0 1.02 0.78 1.0	NS NS	Matched for age (± 5 yrs) sex time of interviews (± 6 month) Adjusted for age sex
Jpn J Cancer Res 1985; 76: 705-716.										
Kono S	1988	1979-1982	Hospital-based (Karatsu Stomach Institute)	Cases: newly diagnosed as having gastric cancer at the Institute	139 74 men 65 women	Hospital controls; vs hospital controls 2,574 1,171 men 1403 women	Green tea, cups per day none or 1-4 5-9 10+	1.0 1.1 0.6	NS	age, sex
Jpn J Cancer Res 1988; 79: 1067-1074										
				Hospital controls : patients without gastric cancer		General controls; 278 148 men 130 women	-9 10+ Milk none or 1-3 times 1-3 times/week once/day or more	1.0 0.5 (0.3-1.1)		age, sex, smoking, oranges, fruits
				General population controls: random sampling from the computerized file of residents					NS	
							vs general controls Green tea, cups per day none or 1-4 5-9 10+	1.0 1.2 0.4*	NS	General population; Matched (1:2) for sex age
							-9 10+	1.0 0.3 (0.1-0.7) [†]		smoking, oranges, fruits
										*P<0.05 [†] P=0.007

References		Study subjects									
author	year	Study time	Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI)	p for trend	Confounding variables considered	
Inoue M	1998	1990-1995	Hospital-based (Aichi Cancer Cen	Cases: cancer at the institute	893	21,128	Green tea			green tea intake, coffee intake, black tea intake, gender, age, year and season at first hospital visit, habitual smoking, habitual alcohol drinking, regular physical exercise, fruit intake, rice intake, and beef intake	
Cancer Causes Control. 1998; 9: 209-216.				Controls: non-cancer outpatients			Rarely Occasional Daily 1-3 cups per d 4-6 cups per d 7+ cups per d Coffee Rarely Occasional Daily 1-2 cups per d 3+ cups per d Black tea Rarely Occasional Daily	1.00 1.00 (0.77-1.44) 0.96 (0.70-1.32) 1.01 (0.74-1.39) 0.69 (0.48-1.00) [†] 1.00 0.91 (0.74-1.13)			
								0.88 (0.73-1.05) 0.93 (0.72-1.21)			
								0.92 (0.76-1.10) 1.09 (0.80-1.49)			

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)
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

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 がん予防研究室長

研究要旨

肺がんと喫煙・飲酒、野菜・果物摂取との関連について、わが国における分析疫学研究の成績をレビューした。メタアナリシスにより、非喫煙者に対する現在喫煙者の肺がん相対危険度は男性で4.4倍、女性で2.7倍程度と推定された。肺がんと飲酒の関連は不明であった。一部の研究で主に男性で野菜・果物摂取と肺がんリスクとの間に負の関連を認めた。しかし肺がんリスク低下を示さない大規模コホート研究が散見されることから、野菜・果物摂取による肺がん予防効果について再検討が必要と思われた。

I. わが国における肺がんと喫煙・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、肺がんと飲酒との関連については、今なお定説は得られていない。そこで肺がんと喫煙・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こととした。

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と喫煙・飲酒との関連に関する分析疫学研究の論文(2004年前半までの論文。主に英文、一部和文を含む)を検索した。肺がんと喫煙の関連、肺がんと飲酒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論文報告がある場合には、最新のものをを用いた。

さらに肺がんと喫煙との関連については定量的な評価のため、上記方法で検索された研究における、非喫煙者に対する喫煙者の相対危険度またはオッズ比を統合するメタアナリシスを実施した。統合には random effect model を用い、全研究(相対危険度またはオッズ比、またはそれらの信頼区間が得られないものを除く)の統合推定値(summary estimates)の他に、研究デザイン(コホート研究または症例対照研究)別および性別の統合推定値も算出した。(倫理面での配慮)

この研究方法は、既に論文に報告された結果に基づいており、倫理面での問題はない。

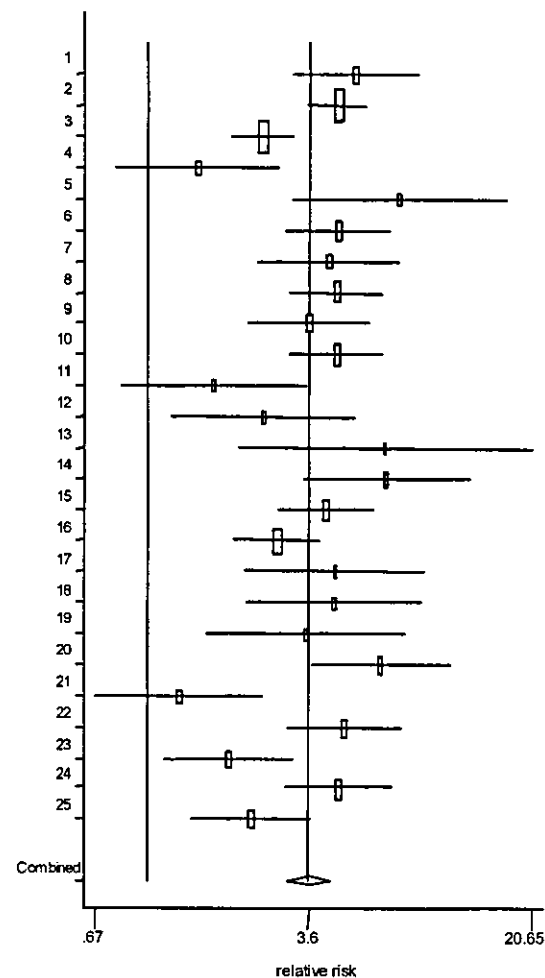
C. 研究結果

1. 肺がんと喫煙の関連

コホート研究が7研究、症例対照研究が14研究見出された。表 S-11 にコホート研究についてまとめた表を、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。

Figure 1. Summary estimates of the association between tobacco smoking and lung cancer risk

Study		Sex	Design	event	Current smokers	
No. Author	Ref. (Year)				RR	(95%CI)
1	Kono S	(1987)	M	CH	Death	5.18 (3.17- 8.46)
2	Akiba S	(1990)	M	CH	Death	4.50 (3.60- 5.70)
3	Akiba S	(1990)	F	CH	Death	2.50 (2.00- 3.20)
4	Tomita M	(1991)	M	CH	Death	1.50 (0.79- 2.83)
5	Pierce DA	(2003)	MF	CH	Incidence	7.25 (3.16- 16.68)
6	Sobue T	(2003)	M	CH	Incidence	4.50 (3.00- 6.80)
7	Sobue T	(2003)	F	CH	Incidence	4.20 (2.40- 7.20)
8	Ando M	(2003)	M	CH	Death	4.46 (3.10- 6.41)
9	Ando M	(2003)	F	CH	Death	3.58 (2.24- 5.73)
10	Nakamura M	(1986)	M	CC		4.47 (3.10- 6.46)
11	Nakamura M	(1986)	F	CC		1.70 (0.80- 3.40)
12	Sakai R	(1989)	M	CC		2.50 (1.20- 5.10)
13	Yamaguchi N	(1992)	MF	CC		6.54 (2.07- 20.65)
14	Gao C	(1993)	M	CC		6.61 (3.47- 12.58)
15	Sobue T	(1994)	M	CC		4.10 (2.80- 5.90)
16	Sobue T	(1994)	F	CC		2.80 (2.00- 3.90)
17	Wakai K	(1997)	M	CC		4.40 (2.19- 8.85)
18	Wakai K	(1997)	F	CC		4.37 (2.21- 8.62)
19	Stellman SD	(2001)	M	CC		3.50 (1.60- 7.50)
20	Stellman SD	(2001)	M	CC		6.30 (3.70- 10.90)
21	Ito H	(2002)	MF	CC		1.29 (0.67- 2.49)
22	Minami Y	(2003)	M	CC		4.75 (3.04- 7.42)
23	Minami Y	(2003)	F	CC		1.91 (1.14- 3.18)
24	Marugame T	(2004)	M	CC		4.56 (3.00- 6.94)
25	Marugame T	(2004)	F	CC		2.29 (1.44- 3.64)
All studies						
Summary estimates (Random effect model):					Total	3.60 (3.07- 4.23)
(Test for homogeneity: Q=67.668 with df=24, p<0.001)						
					Men	4.38 (3.90- 4.91)
					Women	2.69 (2.32- 3.11)
Cohort studies						
Summary estimates (Random effect model):					Total	3.80 (2.96- 4.89)
(Test for homogeneity: Q=27.632 with df=8, p=0.001)						
					Men	3.99 (2.96- 5.37)
					Women	2.84 (2.34- 3.46)
Case-control studies						
Summary estimates (Random effect model):					Total	3.47 (2.79- 4.33)
(Test for homogeneity: Q=39.796 with df=15, p<0.001)						
					Men	4.52 (3.83- 5.32)
					Women	2.51 (2.02- 3.11)



RR: Relative risk, CH: cohort study, CC: case-control study, NA: not available, M: male, F: female

メタアナリシスによる全研究の統合推定値 (現在喫煙者 vs. 非喫煙者) は、男性で 4.38 (95%信頼区間 3.90-4.91)、女性で 2.69 (同 2.32-3.11) であり、コホート研究の統合相対危険度と症例対照研究の統合

オッズ比は類似した値を示した (図1)。

2. 肺がんと飲酒の関連

2つのコホート研究が報告されていたが、肺がんと

飲酒の関連に一定の傾向は認められなかった(表 S-13)。

D, E. 考察および結論

メタアナリシスにより、わが国における現在喫煙者の非喫煙者に対する肺がん相対危険度は、男性で4.4倍、女性で2.7倍程度であることが明らかになった。この数値は、禁煙、防煙による肺がん予防効果を予測する上で基礎的なデータになると思われる。

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所見は得られていないと考えられる。

2. わが国における肺がん野菜・果物摂取との関連に関する研究

A. 研究目的

野菜・果物摂取による肺がん予防効果が多くの症例対照研究で示唆されてきた。しかしベータカロテン摂取による肺がん予防の介入研究で予防効果が証明されなかったこと、また大規模コホート研究の中には、肺がんリスクと野菜・果物摂取の間に関連を認めないものがあることなどから、野菜・果物摂取の肺がん予防における役割については再評価が求められている。そこで肺がん野菜・果物摂取との関連について、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た。

B. 研究方法

「わが国における肺がん喫煙・飲酒との関連に関する研究」と同様の方法により、わが国における、肺がん野菜・果物摂取との関連に関する研究論文を検索した。その上で肺がん野菜摂取の関連、肺がん果物摂取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。

C. 研究結果

1. 肺がん野菜摂取の関連

コホート研究が6研究、症例対照研究が3研究検索された。表 E-11 にコホート研究についてまとめた表を、表 E-12 には症例対照研究についてまとめた表を示す。コホート研究のうち、野菜摂取の肺がんリスクとの有意な負の関連を認めたのは2研究で、有意な関連は男性に限定されていた。症例対照研究では2研究において有意な負の関連を認めた。

2. 肺がん果物摂取の関連

コホート研究が5研究(表 E-13)、症例対照研究が3研究(表 E-14)報告されていた。コホート研究のうち、果物摂取と肺がんリスクとの間に有意な負の関連を認めたのは2研究であった。症例対照研究では2研究において、男性で有意な負の関連がみられた。

D, E. 考察および結論

わが国においても、野菜・果物摂取による肺がんリスク低下を示さない大規模コホート研究が散見されることから、野菜・果物摂取による肺がん予防効果について再検討が必要と思われる。とくに個々の野菜・果物を検討する場合には、偶然に特定の野菜・果物と肺がんリスクとの間に有意な負の関連を認める可能性も否定できないことから、データが許す限り、野菜(または緑黄色野菜、他の野菜)や果物全体の摂取量を評価する解析が望まれる。

また野菜・果物摂取と肺がんリスクとの間に負の関連を認めたのは、男性に多かったことから、野菜・果物摂取が肺がん予防に寄与するとすれば男性が主と考えられ、喫煙習慣との関係も含め、予防のための食事習慣への介入に際して考慮すべき点と考えられる。

【付】 食事・運動習慣の改善をめざした介入研究の進捗状況

研究計画は作成したが、研究参加者を募集する方法について、一般住民からの募集が難しいことから、愛知県がんセンター病院の患者から募集する方針に変更し、来年度から参加者の募集を開始する予定

である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 学会発表

1) Wakai K, Hirose K, Matsuo K, Ito H, Kuriki K,

Tajima K. Dietary factors and colorectal cancer risk in Japan: comparison between colon and rectal cancers. The 2nd APOCP General Assembly Conference, Seoul, 2004.11.1

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(第3次対がん総合戦略研究事業)
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

分担研究者 永田知里 岐阜大学大学院医学研究科 疫学・予防医学分野

研究要旨

わが国における乳がんと野菜・果物摂取の関連に関する分析疫学研究のレビューを行った。乳がんと野菜摂取に関する研究数はコホート研究2、ケース・コントロール研究3で果物摂取に関しては、コホート研究1、ケース・コントロール研究2であった。野菜、果物摂取ともケース・コントロール研究のみ有意な負の関連性が認められた。

野菜に含まれるカロチノイド、ビタミン類などにがん予防作用が期待されているが、最近、植物にもメラトニンが含まれることが報告されている。メラトニンのがん予防の可能性を示す実験研究もあり、野菜中のメラトニンががん予防に寄与する可能性が考えられる。そこで、まず、野菜摂取が体内のメラトニンを増加させる可能性があるのか評価するため、一般女性を対象に、野菜摂取と尿中メラトニン代謝物との関連性に関する横断研究を行った。その結果、野菜摂取が高い女性に尿中メラトニン代謝物量が高いことが認められた。

1. 日本人における野菜、果物摂取と乳がんリスクに関する研究レビュー

A. 研究目的

食習慣、栄養が乳がんリスクに影響をおよぼすという仮説は古くからあるもの実際どのような栄養因子が関与するかは未だ明らかでない。国外の研究では野菜、果物摂取が乳がんを含むいくつかのがんに予防的に働くという報告もある。日本人における結果はまとめられておらず、野菜、果物摂取を中心に過去に日本で実施された乳がんの分析疫学研究のレビューをおこなった。

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 Medline にて検索し、乳がん野菜、果物摂取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。

(倫理面での配慮)

この研究方法は、既に論文に報告された結果に基づいており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1. 野菜摂取と乳がん

野菜摂取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3と少ない。ケース・コントロール研究は同施設によるものが含まれており、実質2つである。どの研究も摂取頻度をもとにしており、定量的な摂取量は評価されていない。コホート研究では両研究とも野菜のカテゴリーとして緑黄色野菜を扱っているが乳がんとの有意な関連性はなく、相反する傾向が認められている。ケース・コントロール研究では、2研究とも緑黄色野菜を毎日摂取する女性は摂取頻度の少ない女性に比べ、乳がんリスクが有

意あるいは有意に近く低下していた。

果物摂取と乳がんに関する研究はさらに少なく、コホート研究1、ケース・コントロール研究2である。このケース・コントロール研究は同施設による。コホート研究では関連性は認められていないが、ケース・コントロール研究では果物摂取の高い女性に乳がんリスクの低い傾向がみられ、特に閉経後女性では統計的に有意なトレンドが見られた。

D. 考察、結論

ケース・コントロール研究では、野菜、果物摂取ともリスクを低下させるという結果が認められているが、コホート研究ではこれらの摂取と乳がんリスクとの有意な関連性は示されていない。但し、コホート研究、ケース・コントロール研究とも未だ研究が少なく、現段階でのまとまった評価は困難であり、さらなる研究の必要性が強調される。

II. 野菜摂取とメラトニンに関する研究

A. 研究目的

がん予防のために野菜を多く摂取するよう奨励されている。しかし、野菜に含まれるどの物質が、がん予防に寄与するものかは明らかにされていない。カロチノイド、ビタミン類などがその候補として取り上げられ研究中である。一方、最近の研究で、ほ乳類のみに産生されると思われていたメラトニンが植物にも含まれていることがわかった。メラトニンは実験研究ではがん予防の可能性も示唆されており、野菜からのメラトニン摂取が、がん予防につながるのかもしれない。そこで、まず横断研究のデザインで野菜摂取と体内中のメラトニンの関連性を評価することで、野菜を摂取することが体内中のメラトニン上昇をもたらす可能性があるのかを調べた。

B. 研究方法

研究対象者は乳がん検診受診者のうち乳がんの診断されなかった女性 289 名である。過去のがん、心臓病の既往者、ホルモン補充療法やピル使用者は除いた。さらに降圧剤にメラトニン抑制作用が知ら

れているので、高血圧と診断されている女性も解析から除外した。食物頻度調査票を用いて野菜およびその他の食品、栄養素摂取量を推定した。食物頻度調査票は他の食事記録などの食事評価法との比較により既に妥当性が評価されている。たとえば野菜摂取に関する1年にわたる12回の1日食事記録との相関係数は 0.41 であった。早朝尿を用いて体内メラトニン量を示す尿中の 6-sulfatoxymelatonin を測定した。早朝尿中のこのメラトニン代謝物は、夜間の血漿中メラトニン全量やp-値と大きく相関することが知られており、また信頼性も高い。

(倫理面での配慮) 対象者からのインフォームド・コンセントが得られている。岐阜大学医学部倫理審査委員会の許可を得ている。

C. 研究結果

年齢、BMI、摂取量、閉経状態、アルコール、総エネルギー摂取、尿採取の前日の日照時間で補正後、野菜摂取と尿中メラトニン代謝物に有意な正の関連性が認められた。上位1/4 の高摂取群は下位1/4 の低摂取群に比べ尿中メラトニン代謝物は 16% 高かった。

D. 考察

メラトニン含有量が測定されている植物は数少なく、野菜からあるいは全体の食事からのメラトニン摂取量は推定困難である。今回の研究結果の解釈には、野菜中のメラトニンデータの補充が必要となるものの、食事からのメラトニンの健康への関与、役割は興味深い。また、本研究は横断研究であり、実際、野菜摂取が体内メラトニン量に影響を及ぼすかどうかは、介入研究のデザインで確かめなければならない。同時にメラトニンと乳がんとの関連性に関する疫学研究は少なく、いくつかの研究で評価される必要がある。

E. 結論

野菜を摂取することが体内中のメラトニン上昇をもたらす可能性があるのかもしれない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirokawa K, Nagata C, et al. The relationships of a rationality/antiemotionality personality scale to mortalities of cancer and cardiovascular disease in a community population in Japan. J Psychosom Res. 2004; 56:103-11

- 2) Nagata C, et al. Association of vegetable intake with urinary 6-sulfatoxymelatonin level. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (in press).

2. 学会発表

なし

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(第3次対がん総合戦略研究事業)
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 助教授

研究要旨

日本人における、野菜・果物および肉の摂取と大腸がんに関する分析疫学研究の知見を整理した。野菜・果物が大腸がんに予防的に働くことを示唆する、一致した結果は得られていない。また肉の頻回摂取が大腸がんリスクを高めるという明確な関連を認めた研究は少数であった。

また、大腸がん予防をめざした職域介入研究を開始し、介入群には生活習慣改善に関する支援プログラムを提供した。1年後の追跡調査を順次行っている。

I. 日本人における野菜・果物および肉の摂取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ており、経時的な生態学的研究では、食物繊維や穀類の摂取減少、肉類の摂取増大が大腸がん死亡率の増加と相関していることが認められる。大腸発がんに関連する食事要因として、主に欧米における研究結果より、野菜摂取が大腸がんのリスクを下げ、肉の摂取がリスクを高めることが強く示唆されている。しかしながら欧米と異なる食文化を持つ日本では、これらの食品に限っても摂取の量や種類、さらに摂取の形態は異なっており、欧米での知見をそのまま日本人における大腸がん予防の根拠として採用できるかどうかは不明である。

本研究では、大腸がんに予防的とされる野菜・果物と、反対に危険性を高める可能性が高いとされる肉について、日本で行われた大腸がんの分析疫学研究をレビューする。このことにより、日本人における大腸がん予防対策の策定に役立つ。

B. 研究方法

野菜・果物および肉の摂取と大腸がんとの関連について、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、英語文献は PubMed, 日本語文献は医学中央雑誌 Web 版を用いた。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印刷中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)

この研究は、既に論文に報告された結果に基づいており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

野菜についてはコホート研究4件、症例対照研究12件、果物についてはコホート研究3件、症例対照

研究10件、肉についてはコホート研究3件、症例対照研究11件を検索し得た。

1) 野菜(表 E-7、8)

3つの大規模コホート研究のうち、ひとつの研究では葉の青い野菜の頻回摂取が男の直腸がんリスクの低下と有意に関連しているが、総じて大腸がんリスクの低下との明確な関連は認めていない。

症例対照研究の結果は一致しておらず、有意なリスク低下を認めた研究が5件ある一方、有意なリスク上昇と関連していた研究が3件あった。有意なリスク低下と関連していた品目には、ネギ、白菜、ブロッコリーが含まれる。野菜の品目数が多いため統計的に偶然、リスクの低下または上昇と関連しているとも解釈されるため、野菜または緑黄色野菜など、まとめの分析項目を含む9つの症例対照研究についてみると、3つが有意なリスク低下と関連しており、他方、リスク上昇との関連を認めた研究はない。リスク低下を認めた3つの研究では、ひとつは直腸がん、他のひとつは結腸がんとのみ有意な関連を認めており、部位別の関連性は一致していない。組織型別解析を行っている研究では、高分化型がんにおいて、より強い関連性を認めている。

2) 果物(表 E-9、10)

2つの大規模コホート研究では大腸がんリスク低下との関連は認めていない。ひとつの研究では、果物の頻回摂取が女の結腸がんリスクの上昇と有意に関連していた。症例対照研究では、果物との有意なリスク低下を認めた研究が1件(遠位結腸)、有意なリスク上昇と関連していた研究が2件(結腸と直腸、結腸)あった。

3) 肉

2つの大規模コホート研究の結果は一致していない。1965年に開始された研究では、肉の毎日摂取は結腸がんのリスク低下と関連していた。1988年に開始された研究は、鶏肉の頻回摂取が男で結腸がんリスクの高まりを認めているが、赤身肉(牛肉、豚肉)との関連性はみられない。

症例対照研究では、肉及び肉加工品について大腸がんリスクの上昇と有意に関連していた研究が4

件、有意なリスク低下と関連していた研究が2件あった。リスク上昇を認めた4つの研究のうち、2つは肉全体では関連がなく、肉加工品のみでリスク上昇を認めている。またリスク上昇との関連を認めた研究では、結腸・直腸で同じような傾向を認めている。

D. 考察

野菜・果物と大腸がんについて日本人を対象にした研究をレビューしたところ、予防的関連性を示唆する限定的な報告はあるものの、大腸がんのリスク低下との一致した関連は認められなかった。従来、大腸がんとの予防的関連の確実性が高いと判定されていた野菜は、近年の欧米の前向き研究では関連性を認めないか、関連性を認めてもわずかなリスクの低下にとどまっている。果物と大腸がんリスクとの関連については、諸外国の研究でも一致していない。

肉、特に赤身の肉や加工肉が大腸がんのリスクを高めることは、主に欧米でおこなわれた疫学研究での知見により、「ほぼ確実」と判定されてきた。大腸がんのリスクを高めるメカニズムとしては、1) 脂肪摂取に伴う腸管への胆汁酸の排泄増大、2) 高温調理時に発生するヘテロサイクリックアミンなどの発がん物質の摂取、3) ヘム蛋白による細胞傷害などが想定されている。

欧米では比較的一致した関連性を認めているのに対し、今回レビューした日本人での研究では一致した関連が認められなかった。その理由のひとつに、日本人の摂取量が欧米に比べ多くないことが考えられる。主に欧米での研究をまとめたメタ分析では、肉の摂取 100~120gごとに 10~20%の大腸がんリスク増加が示されているが、日本人の一日当たり肉の平均摂取量は 76 グラムと、ほとんどの日本人は大腸がんリスクの高まりを認めない範囲にあるのではないかと推察される。ただし 15~39 歳の若年男性では肉の平均摂取量は1日 100 グラムを超えており、この年齢層が発がん年齢に達する頃には、大腸発がんとの関連について再評価が必要と考える。

野菜、果物、肉など食事要因についての研究結果を解釈する際の限界として、食事調査の問題点を