

指摘する必要がある。これまで日本で行われた疫学研究の多くは、妥当性の検証されていない食品頻度摂取調査を使用しており、個人摂取量が正しく把握されているかどうかは不明である。妥当性が検証された調査票を用いて行われている疫学研究の成果が待たれる。

E. 結論

日本人における野菜・果物および肉の摂取と大腸がんとの疫学的知見を整理した。野菜・果物については大腸がんとの予防的な関連性を支持する一致した結果は認められなかった。肉についても研究結果は一致していなかった。

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一次予防をめざし、好ましい生活習慣を身につけるための行動変容プログラムを作成し、そのプログラムを職域介入研究により評価する。

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)、及び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あたり、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改善可能な生活習慣を選定した。運動の実践と、野菜・果物・乳製品(カルシウム)の摂取増大を大腸がん予防介入における行動目標とした。なお、日本人の肉の摂取量は欧米に比べ低いため、肉の摂取制限は食生活目標に含めなかった。

北九州市職員から参加者を募り、食事記録と生活習慣調査を行った上で、参加者の半数を無作為に選び、目標とする生活習慣について管理栄養士と運動指導者が集団教育を行った。取り組みを促すため、介入群には、視覚資料、生活習慣記録用紙、歩数計、eメールでのサポートを行った。4ヶ月後と1年

後に追跡調査を行う。

(倫理面での配慮)

本研究計画は九州大学倫理委員会で承認を得た。参加者からは文書で同意を得た。

C. 研究結果

2004年10月までに180名の参加者について、3日間の食事記録、生活習慣調査および採尿を行った。一部を除き採血も実施した。食事記録の内容は、管理栄養士が市販の栄養診断ソフトに入力し、栄養素等を計算した。4ヶ月後の簡易調査も完了し、2005年2月から1年後調査を行っている。また発がんメカニズムとしてDNAの酸化ストレスが注目されているが、その指標である尿中8-hydroxydeoxyguanosine(以下、8-OHdG)の測定を進めている。初回調査以降、2名が研究を離脱し、2名が遠方への転勤のためその後は調査票のみによる参加となった。

ベースライン時の介入群と比較群の生活習慣を比べると、性、年齢や、今回の主な評価指標である食品(野菜、果物、乳製品)や栄養素(葉酸、カルシウム)の摂取量はほぼ同じであったが、習慣的な運動の実施率では比較群の方が高い傾向を認めた。

D, E. 考察および結論

主評価指標のうち、野菜・果物・乳製品などの食項目については、介入群と対照群とでベースライン時の比較性が保たれていることが確認できた。

1年後の追跡調査終了後、両群間で食生活と運動についての改善の度合いを比較することで本プログラムの評価を行う。血清中のカロテン類の測定も予定しており、野菜・果物の摂取の客観指標として評価に含める。尿中8-OHdGについては、割り付け群間での比較に加え、割り付けに関係なく調査期間における生活習慣上の変化との関連についても分析を計画している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mizoue T. Ecological study of solar radiation and cancer mortality in Japan. Health Phys 2004; 87: 532-538.
- 2) Mizoue T., et al. Dietary pattern and colorectal adenomas in Japanese men: The Self-Defense Forces Health Study. Am J Epidemiol 2005; 161: 338-345.

2. 学会発表

- 1) Mizoue T., et al. Dietary pattern and colorectal adenomas in Japanese men: The Self-Defense Forces Health Study. Asian-Pacific Organization for Cancer Prevention, General Assembly Conference, Seoul, Korea, November 2004

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肝がん予防法の開発と評価

分担研究者 田中 恵太郎 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野 教授

研究要旨

わが国における肝がん喫煙・飲酒・野菜・果物の関連を検討した疫学的研究の文献検索を行い、一定の基準によりその関連性の強さを評価した。喫煙については約7割のコホート研究と約3割の症例対照研究で中等度以上の正の関連が観察されていた。飲酒については4割のコホート研究と約9割の症例対照研究で同様の正の関連が見られた。喫煙・飲酒共に日本人において肝がんリスクを上昇させている可能性が高く、特に肝炎ウイルス感染者においては禁煙・禁酒が推奨されるべきである。野菜と果物についてはエビデンスが不足しており、今後特に肝炎ウイルス感染を考慮した疫学的研究が望まれる。

また、コーヒー飲用および緑茶エキス服用と尿中 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)の関連を一人の被験者において予備的に検討した結果、1~2週間程度の短期飲用は尿中 8-OHdG の低下と関連しない事が示唆された。コーヒー飲用と肝がんの関連を症例対照研究の手法で検討した結果、肝炎ウイルス感染を考慮しても、コーヒー飲用が肝がん罹患に防御的に作用する可能性が示唆された。

I. わが国における肝がん喫煙・飲酒・野菜・果物に関する疫学的研究の総括

資する事を目的とした。

A. 研究目的

わが国における肝がん死亡は、肺がん・胃がんに次いで第3位の部位別がん死亡の原因となっている。わが国の肝がんの危険因子として最も重要なのは肝炎ウイルス感染であり、C型肝炎ウイルス(HCV)感染が約8割、B型肝炎ウイルス(HBV)が2割弱に関与している。これらの肝炎ウイルス感染者に対して、肝がん罹患に促進的あるいは防御的に作用する生活習慣要因を呈示する事ができれば、肝がん予防の観点から有益と考えられる。本研究では、日本人における飲酒・喫煙・野菜・果物と肝がんの関連に関する研究結果を総括して、わが国における肝がん予防に

B. 研究方法

米国国立図書館のデータベース PubMed を用いて、文献検索を行った。検索の対象とした文献は、1) 肝がんと飲酒・喫煙・野菜・果物に関する研究、2) 日本に住んでいる日本人を対象にした研究、3) コホート研究、症例対照研究などの分析疫学研究的手法を用いた研究とした。なお、同一の対象者を含む研究(コホート研究では追跡期間の延長による再解析、症例対照研究では対象者数を増やしての再解析など)が複数の論文として報告されている場合は、最新の研究結果に関する文献のみに限定した。また、男女別の解析結果が呈示してある場合は、それぞれを一つの研究結果としてカウントした。各研究におい

て最も暴露が高い水準の相対危険 (relative risk, RR) とその統計学的有意性の有無 (statistically significant, sig. または non-significant, n.s.) から、"Strength of association" を以下の様に "Strong", "Moderate", "Weak", "No association" の 4 カテゴリーに分類した。

• Strong (↓↓↓ または ↑↑↑ で表示)

RR < 0.5 (sig.) または RR > 2.0 (sig.)

• Moderate (↓↓ または ↑↑ で表示)

1) RR < 0.5 (n.s.) または RR > 2.0 (n.s.)

2) $0.5 \leq RR < 0.67$ (sig.) または $1.5 < RR \leq 2$ (sig.)

• Weak (↓ または ↑ で表示)

1) $0.5 \leq RR < 0.67$ (n.s.) または $1.5 < RR \leq 2$ (n.s.)

2) $0.67 \leq RR \leq 1.5$ (sig.)

• No association (— で表示)

$0.67 \leq RR \leq 1.5$ (n.s.)

(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 (付表 S-18-S-21 及び E-19-E-21)

1. 喫煙と肝がんに関するコホート研究 (付表 S-18)

10 の研究が検索されたが、男女別のデータを分けて 12 の研究について評価を行った。Strength of association を見ると、↑↑↑ が 4 つ (33%)、↑↑ が 4 つ (33%)、↑ が 2 つ (17%)、— が 2 つ (17%) であった。Moderate 以上の正の関連を示した研究は 8 つ (67%) であった。肝炎ウイルスマーカーを考慮した研究は 3 つ (25%) であった。

2. 喫煙と肝がんに関する症例対照研究 (付表 S-19)

7 の研究が検索された。Strength of association を見ると、↑↑↑ が 1 つ (14%)、↑↑ が 1 つ (14%)、↑ が 1 つ (14%)、— が 4 つ (57%) であった。Moderate 以上の正の関連を示した研究は 2 つ (29%) であった。肝炎ウイルスマーカーを考慮した研究は 2 つ (29%) であった。

3. 飲酒と肝がんに関するコホート研究 (付表 S-20)

9 の研究が検索されたが、男女別のデータを分けて 10 の研究について評価を行った。Strength of

association を見ると、↑↑↑ が 2 つ (20%)、↑↑ が 2 つ (20%)、— が 4 つ (40%)、↓↓ が 2 つ (20%) であった。Moderate 以上の正の関連を示した研究は 4 つ (40%) であった。肝炎ウイルスマーカーを考慮した研究は 3 つ (30%) であった。

4. 飲酒と肝がんに関する症例対照研究 (付表 S-21)

9 の研究が検索された。Strength of association を見ると、↑↑↑ が 7 つ (78%)、↑↑ が 1 つ (11%)、↑ が 1 つ (11%) であった。Moderate 以上の正の関連を示した研究は 8 つ (89%) であった。肝炎ウイルスマーカーを考慮した研究は 2 つ (22%) であった。

5. 野菜および果物と肝がんに関する疫学的研究 (付表 E-19-E-21)

野菜と肝がんに関する研究は 2 つが検索されたが (付表 E-19)、1 つの研究では no association であり、もう 1 つの研究では負の weak association (↓) が見られていた。どちらの研究も肝炎ウイルス感染は考慮されていなかった。野菜と肝がんについての症例対照研究は 1 つのみであったが (付表 E-20)、有意な関連は観察されていなかった。

果物と肝がんについてはコホート研究が 1 つのみであったが (付表 E-21)、no association であった。

D. 考察

喫煙と肝がんとの関連は 1980 年代の前半から検討されてきたが、いまだに喫煙が肝がんの危険因子として広く認識されるには至っていない。今回の検討で、わが国におけるコホート研究の約 7 割において moderate 以上の比較的強い正の関連が観察されている事が明らかになった。一方、症例対照研究では moderate 以上の正の関連が観察されているのは約 3 割にとどまる。これは、大部分の症例対照研究において喫煙者にリスク上昇傾向を認めるものの、量反応関係が明らかでなく、最も喫煙本数が高い水準でのリスク上昇傾向がはっきりしないためである。また、コホート研究・症例対照研究共に、約 7 割の研究で最も重要な危険因子である HCV・HBV 感染の影響が考慮されておらず、今後肝炎ウイルスマーカーを合せて検討した研究が望まれる。

わが国における飲酒と肝がんに関するコホート研究では、moderate 以上の正の関連が観察されたのは約 4 割に留まった。また、4 割の研究では no association であり、残り 2 割の研究(2 つとも肝硬変患者の追跡研究)では moderate の負の関連が観察されていた。一方、飲酒と肝がんに関する症例対照研究では、約 9 割の研究で moderate 以上の正の関連が観察されており、結果がよく一致していた。コホート研究で飲酒との正の関連が見られなかった研究には、慢性肝疾患患者の追跡研究が多いが、この理由として次の様な事が考えられる。一つは、飲酒が既に肝病変が進行した状態(特に肝硬変)から肝がんへの進展には重要な役割を果たさないという解釈である。この他、慢性肝疾患患者の追跡開始時点の飲酒習慣が対象者の本来の飲酒状況を反映していない可能性(医師からの忠告、肝機能の悪化などによる変化)や多量飲酒による competing risk の可能性もある。飲酒は、肝がんの危険因子として広く認識されているが、その発がんメカニズムはまだ十分に解明されておらず、今後の検討が必要である。

近年、肝発がんにおける酸化ストレスの関与が注目されており、カロテノイドやビタミン C などの抗酸化物質を含有する野菜や果物の摂取が肝がんリスクを下げる可能性が考えられる。残念ながら、世界的に見てもこの関連に関する疫学的研究は少なく、わが国の研究では 1 つのコホート研究が野菜摂取と肝がんの弱い負の関連を示したのみである。肝がん患者や慢性肝疾患患者では最近の食習慣が病気に対する配慮から変化している可能性があり、症例対照研究での検討には困難が伴う。コホート研究や特定の栄養素(カロテノイドなど)・食品を用いた介入研究が望まれる。

E. 結論

わが国の分析疫学的研究の結果を総括すると、喫煙・飲酒習慣共に肝がんのリスクを上昇させている可能性が高く、肝炎ウイルスキャリア・慢性肝疾患患者においては禁煙・禁酒を推奨すべきである。野菜・果物摂取などの肝がんリスクを下げる可能性がある

食事については evidence が不足しており、今後特に肝炎ウイルス感染を考慮した疫学的研究(特に介入研究)が望まれる。

II. コーヒー飲用および緑茶エキス服用と尿中 8-OHdG の関連に関する予備的検討

A. 研究目的

近年肝発がんにおける酸化ストレスの関与が注目されている。コーヒーにはクロロゲン酸などが、緑茶にはカテキン類などの抗酸化物質が多量に含まれており、酸化ストレスを減少させる事により、肝がん罹患率を低下させる可能性がある。一方、尿中 8-hydroxydeoxyguanosine(8-OHdG)は生体における酸化ストレスの指標と考えられている。コーヒーおよび緑茶飲用と酸化ストレスの関連を予備的に検討するため、一人の被験者の飲用前後の尿中 8-OHdG を測定した。

B. 研究方法

被験者は 45 歳の喫煙習慣のない男性(研究分担者本人)である。コーヒーについては、一週間のコーヒー飲用中止期間の後に、一週間毎日コーヒー三杯(スティックタイプのインスタントコーヒー)を飲用し、その後再び一週間コーヒー飲用を中止した。それぞれの期間に五日間づつ早朝尿を採取し、測定まで -20°C にて凍結保存した。緑茶については、実際に緑茶を飲用する代わりに緑茶エキス(GTE、人間くみあい製茶)を服用した。一週間の緑茶飲用中止期間の後に、二週間毎日 GTE10 粒(緑茶 10 杯に相当)を服用し、その後再び一週間 GTE 服用と緑茶の飲用を中止した。最初の期間は五日間、GTE 服用中は十日間、最後の期間は五日間早朝尿を採取した。検討期間中は、毎日運動・飲酒・食事などの生活習慣を記録した。尿中 8-OHdG は、コーヒー飲用前後については高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法単独、GTE 服用前後については HPLC 法と酵素抗体法(EIA)法の両方で測定し、尿中クレアチニン濃度で補正した値(ng/mg creatinine)を示した。

(倫理面での配慮)

本研究の被験者は、研究分担者本人であり、倫理面での問題はないものとする。

C. 研究結果

コーヒー飲用前、飲用中、飲用後の三期間の尿中 8-OHdG の変動を図1に示した。各期間の平均値は 3.43、3.60、3.51 であり、有意差はなかった ($P = 0.86$)。前夜の飲酒が尿中 8-OHdG と有意な正の関連を示したが ($P = 0.03$)、飲酒を補正しても各期間の平均値に有意差はなかった ($P = 0.59$)。GTE 服用の検討では、同一の尿検体を HPLC 法と EIA 法の両方で測定したが (図2)、クレアチニン未補正の測定値間の相関係数は 0.78 であった ($P < 0.0001$)。HPLC 法による尿中 8-OHdG は GTE 服用中に上昇する傾向があり (図3)、平均値は GTE 飲用前 2.91、飲用中 3.12、飲用後 2.65 であった ($P = 0.05$)。この傾向は前夜の飲酒を補正しても同様だった。EIA 法による尿中

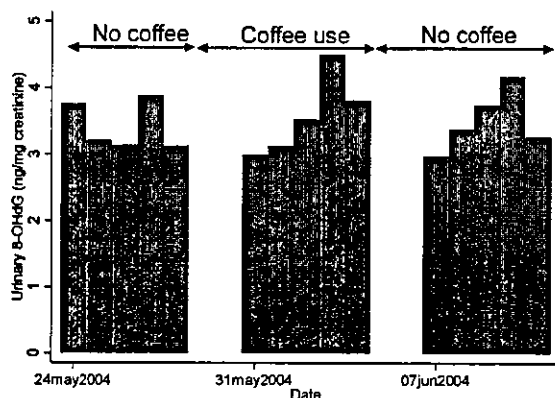


図1. コーヒー飲用の有無による尿中 8-OHdG(HPLC 法)の変動

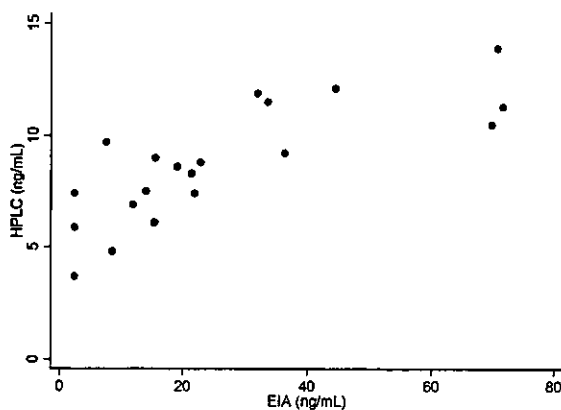


図2. HPLC 法と EIA 法による尿中 8-OHdG の相関

8-OHdG では GTE 服用中の上昇傾向がさらに顕著であり (図4)、平均値は GTE 飲用前 6.86、飲用中 11.17、飲用後 3.36 であった ($P = 0.02$)。

D, E. 考察および結論

今回の検討から、1~2週間程度の短期間のコーヒーおよび緑茶飲用は少なくとも尿中 8-OHdG の低下と関連しない事が推測された。コーヒーについては、ラットを用いた動物実験で尿中 8-OHdG を上昇させたとする報告があるが、ヒトでの報告では末梢血白血球 DNA 中の 8-OHdG 量との負の相関が報告されている。緑茶については、一日4杯を4ヶ月間投与すると尿中 8-OHdG が減少したとする報告がある。今回の検討では飲用期間が短かったために、関連を検出できなかった可能性もある。酸化ストレスが亢進している事が推測される慢性 C 型あるいは B 型肝炎患者において、コーヒー・緑茶の介入研究を実施する

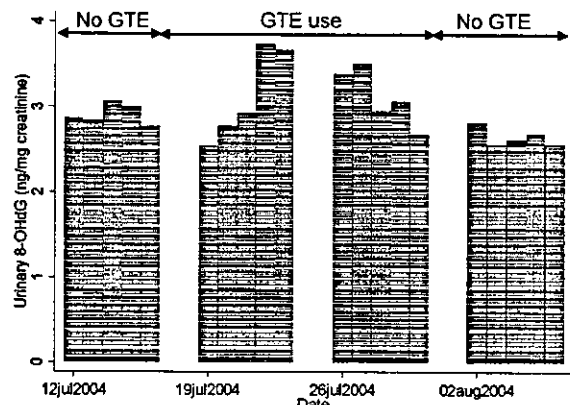


図3. 緑茶エキス(GTE)飲用の有無による尿中 8-OHdG(HPLC 法)の変動

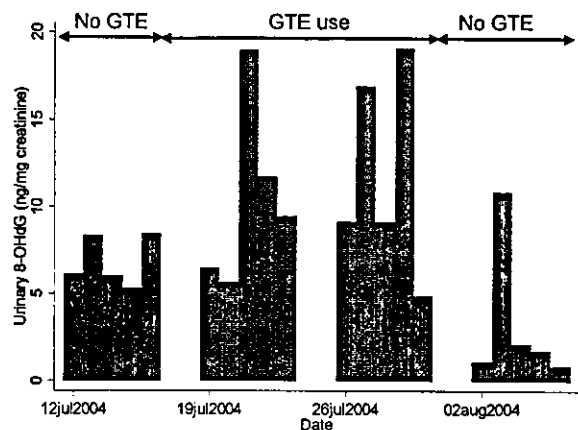


図4. 緑茶エキス(GTE)飲用の有無による尿中 8-OHdG(EIA 法)の変動

事は有益なデータを提供するものと思われ、今回の検討はこの介入研究のための予備的検討として行った。しかし、1)飲用量と飲用期間をどの様に設定するか、2)肝機能検査値や尿中 8-OHdG を変化させる可能性のある肝炎治療のための薬物投与の影響をどの様に取り除くか、などの実施面での制約を克服する必要がある。

III. コーヒー飲用と肝がん罹患リスクに関する症例対照研究

A. 研究目的

我々は、先にコーヒー飲用が肝機能検査値(特に γ -GTP)と負の関連を示し、飲酒者においてその関連が明瞭である事を報告した(Tanaka et al., *Int. J. Epidemiol.*, 1998)。本研究では、コーヒー飲用と肝がん罹患の関連を症例対照研究の手法で検討した。

B. 研究方法

対象者は全て、調査時点で年齢が40~79歳の佐賀県居住者に限定した。症例群は、2001年1月~2004年3月に確定診断を受けた初発の肝細胞がん患者209名であり、佐賀医科大学代謝内分泌科と佐賀県立病院好生館内科の入院・外来患者から選定した(協力率92%)。対照群は、1)住民対照群1308名、2)病院対照群(一般外来受診者)275名、3)慢性肝疾患群(肝がんの合併のない者)381名の三群からなる。住民対照群は、佐賀市民2000名を住民基本台帳から無作為抽出し、2002年3月に郵送法にて調査を行った。1338名(有効回答率69%)の協力が得られたが、コーヒー飲用について調査票記入があった1308名を解析の対象とした。病院対照群は、2001年5月~2003年4月に佐賀医科大学総合外来を受診した者(新患)であり、肝がん患者は除外し、年齢分布が症例群にできる限り近づく様に選定した(協力率73%)。慢性肝疾患群は、2001年9月~2004年3月に症例群と同じ診療科を受診した慢性肝炎患者298名と肝硬変患者83名であり、肝がんを合併している者および特殊型(胆汁性・自己免疫性・

寄生虫性・うっ血性・代謝性など)の者は除外した(協力率96%)。住民対照群以外については、調査員(看護師)が自記式調査票と面接によりコーヒー飲用・飲酒・喫煙などの生活習慣に関する調査を行い、また採血してHBs抗原(CLIA法)と第二世代抗HCV抗体(EIA法)を測定した。

(倫理面での配慮)

研究計画は、佐賀医科大学および佐賀県立病院好生館の倫理審査委員会の承認を受けた。郵送法以外の場合、調査員が口頭および書面による説明を行って、対象者から研究参加の同意を得た。郵送法の場合は、対象者からの調査票の返信をもって研究参加への同意とみなした。

C. 研究結果(表1)

平均年齢は症例群67.0歳、住民対照群56.7歳、病院対照群60.6歳、慢性肝疾患群60.4歳であった。最近1~2年に毎日コーヒーを飲んでいた者の割合は、症例群10.0%、住民対照群49.8%、病院対照群33.1%、慢性肝疾患群29.4%、10年前に毎日コーヒーを飲んでいた者の割合は、症例群13.9%、住民対照群39.2%、病院対照群26.5%、慢性肝疾患群29.7%であった。表1にコーヒー飲用の肝がん補正オッズ比を示した。最近1~2年のコーヒー飲用のオッズ比は、どの対照群と比較しても有意な低下が見られた。10年前のコーヒー飲用については、住民対照群および慢性肝疾患群との比較においてオッズ比が低下する傾向にあった。

D. 考察

本研究では、コーヒー飲用が肝がん罹患リスクを低下させる可能性が示唆された。肝がんとコーヒーとの関連については、3つの症例対照研究で一日3杯以上の飲用者で相対危険が0.7~0.8である事が報告されており、また最近日本人約9万人を対象とした追跡研究で毎日飲む者の相対危険が0.5である事が報告された。しかし、肝がんの最も重要な危険因子である肝炎ウイルス感染を考慮した研究は報告されていない。

本研究において、症例群と住民対照群の比較で観察された肝がんとの強い負の関連は、慢性肝疾患の段階でコーヒー飲用が既に減少しているために見かけ上増強されている可能性がある。また、病院対照群との比較に基づくオッズ比は、肝炎ウイルスマーカーの補正の影響を強く受けていた。この原因として、病院対照群に含まれる抗 HCV 抗体陽性者が 21 名 (7.6%)、HBs 抗原陽性者が 6 名 (2.2%) と少ないために、補正オッズ比の推定値が不安定になった事が考えられる。一方、慢性肝疾患群との比較に基づくオッズ比は、最近 1~2 年あるいは 10 年前のコーヒー飲用についても減少傾向にあり、この関連は肝炎ウイルスマーカーを補正しても同様であった。この事は、病気の結果としてよりも因果関係としてコーヒー飲用が関与している可能性を示唆する。

現在までに、コーヒー飲用が肝機能検査値と負の関連を示す事がいくつかの疫学的研究で一貫して観察されており、またコーヒー飲用とアルコール性肝硬変のリスク減少との関連が報告されている。その機序は明らかではないが、コーヒー飲用と肝がんリスク低下との関連についても蓋然性があるものと考えている。

E. 結論

表 1. 対照群別に見たコーヒー飲用の肝癌補正オッズ比(症例群 209 名との比較)

コーヒー飲用	住民対照群* (n = 1308)	病院対照群* (n = 275)	病院対照群** (n = 275)	慢性肝疾患群* (n = 381)	慢性肝疾患群** (n = 381)
最近 1~2 年					
飲まない	1.0 (基準)	1.0 (基準)	1.0 (基準)	1.0 (基準)	1.0 (基準)
時々	0.3	0.5	0.4	0.9	0.9
1~2 杯/日	0.1	0.2	0.2	0.4	0.4
3 杯以上/日	0.1	0.2	1.1	0.3	0.3
P trend	<0.001	<0.001	0.03	0.001	0.001
10 年前					
飲まない	1.0 (基準)	1.0 (基準)	1.0 (基準)	1.0 (基準)	1.0 (基準)
時々	0.3	1.1	1.0	0.9	0.9
1~2 杯/日	0.3	0.7	0.9	0.6	0.6
3 杯以上/日	0.2	0.9	2.6	0.5	0.5
P trend	<0.001	0.53	0.47	0.05	0.05

*性・年齢・多飲歴・喫煙を補正 **性・年齢・多飲歴・喫煙・HBs 抗原・抗 HCV 抗体を補正

本研究の結果の解釈は慎重に行う必要があるが(例:病気の結果としてのコーヒー飲用の変化など)、コーヒー飲用が肝がん罹患に防御的に作用する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 坂本龍彦、田中恵太郎、他。飲酒と肝細胞がん罹患リスク-ADH2・ALDH2 遺伝子多型との交互作用の検討-。日本疫学会学術総会、大津、2005 年 1 月。
- 2) 田中恵太郎、他。コーヒー飲用と肝細胞がん罹患リスクの関連。日本疫学会学術総会、大津、2005 年 1 月。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表S-1 喫煙と全がんとの関連に関するコホート研究(サマリテーブル)

Author	References		Study population				Event	Number of incident cases or deaths	Strength of association
	Year (Ref. No.)	Study period	Sex	Number of subjects	Ranged age	Event			
Kono S	1985 (1)	1965-1977	Men	5,130	27-89	Death	380	↑ ↑	
Hirayama T	1990 (3)	1965-1982	Men	122,261	40+	Death	8,794	↑ ↑	
			Women	142,857	40+	Death	5,946	↑	
Akiba S	1994 (4)	1963-1988+	Men and women	≈120,000	not specified	Incidence	5,252	↑ ↑	
Takezaki T	1999 (5)	1988-1997	Men	3,541	40-79	Death	153	↑ ↑	
			Women	4,121	40-79	Death	87	↑	
Kawaminami K	2003 (7)	1980-1999	Men	9,629	30+	Death	345	↑ ↑	
			Women			Death	233	-	
Inoue M	2004 (8)	1990-2001	Men	44,521	40-69	Incidence	2,969	↑ ↑	
			Women	48,271	40-69	Incidence	1,411	↑	

表S-2 飲酒と全がんとの関連に関するコホート研究(サマリーテーブル)

Author	References		Study population					Strength of association	
	Year	(Ref. No.)	Study period	Sex	Number of subjects	Ranged age	Event		Number of incident cases or deaths
Kono S	1987	(2)	1965-1983	Men	5130	27-89	Death	380	↑ ↑
Hirayama T	1990	(3)	1965-1982	Men	122,261	40+	Death	8,794	↑
				Women			Death		
Takezaki T	1999	(4)	1988-1997	Men	7,662	40-79	Death	240	↑
Inoue M	2005	(5)	1990-2001	Men	35,007	40-59	Incidence	1,904	↑ ↑
				Women			Incidence		

表S-3 喫煙と胃がんとの関連に関するコホート研究(サマリテーブル)

Author	References			Study subjects				Strength of association	
	Year	(Ref. No.)	Study period	Sex	No. of subjects	Ranged age	Event		Number of incident cases or deaths
Kono S	1987	(1)	1965-1984	Men	5,130	27-89 yr	Death	116	↑ ↑
Hirayama T	1990	(2)	1966-1982	Men Women	122,261 142,857	40+ 40+	Death Death	3,414 1,833	↑ ↑
Kato I	1992	(3)	1985-1991	Men Women	9,735	40+ (men) 30+ (women)	Death Death	35 22	↑ ↑ ↑ ↑
Inoue M	1996	(4)	1985-1989	Men and women	5,373	Not specified	Incidence	69	↑
Mizoue T	2000	(5)	1986-1989	Men	13,270	30-79 yr	Death	53	↑ ↑
Sasazuki S	2002	(6)	1990-1999	Men	19,657	40-59 yr	Incidence	293	↑ ↑
Fujino Y	2002	(7)	1988-1997	Men Women	18,746 26,184	18+	Death Death	261 118	— ↓
Koizumi Y	2004	(8)	1984-1992 1990-1997	Men Men	9,980 19,412	40+ 40-64yr	Incidence Incidence	228 223	↑ ↑ ↑ ↑

表S-4 喫煙と胃がんとの関連に関するケースコントロール研究(サマリテーブル)

Author	References		Study subjects			Strength of association		
	year	(Ref. No.)	Study period	Sex	Ranged age			
Haenzel W	1976	(1)	1962-1964 (Hiroshima) 1962-1965 (Miyagi)	Men and women Men and women	Not specified Not specified	367 (Hiroshima) 416 (Miyagi)	724 (Hiroshima) 832 (Miyagi)	— —
Tajima K	1985	(2)	1981-1983	Men	40-70 yr	59	111	↑ ↑
Hoshino H	1985	(3)	1979-1982	Men and women	Not specified	460	460	↑ ↑
Kono S	1988	(4)	1979-1982	Men Women	20-75 yr	M 74 F 65	Hospital controls 2,547 General population controls 278	↑ (hospital controls) ↑ (general population controls) — (hospital controls) — (general population controls)
Unakami M	1989	(5)	1977-1986	Men Women	Not specified	M 924 F 423	M 140 F 81	↑ ↑ (men) — (women)
Kato I	1990	(6)	1985-1989	Men Women	Not specified	M 289 F 138	M 1247 F 1767	↑ ↑ ↑ (men) ↑ (women)
Tominaga K	1991	(7)	1971-1985	Men and women	Not specified	294 (M: 188, F: 106)	588 (M: 376, F: 212)	↑ ↑ ↑
Hoshiyama Y	1992	(8)	1984-1990	Men and women	Not specified	294	202 hospital controls 294 general population controls	↑ (General population controls) — (hospital controls)
Murata M	1996	(10)	1984-1993	Men and women	Not specified	246	493	—
Inoue M	1999	(11)	1988-1995	Men Women	Not specified	M 651 F 344	M 12,041 F 31,805	↑ ↑ ↑ (men) ↑ ↑ (women)
Kikuchi S	2002	(13)	1993-1995	Men Women	20-69 yr	M 494 F 224	M 448 F 435	↑ ↑ ↑ (men) ↑ ↑ ↑ (women)
Minami Y	2003	(15)	1997-2001	Men Women	40 yr or older	M 429 F 185	M 1222 F 1222	↑ ↑ (men) — (women)
Machida-Montani A	2004	(16)	1998-2002	Men and women	20-74yr	122 (non-cardia cases only)	235	↑ ↑ ↑

表S-5 飲酒と胃がんとの関連に関するコホート研究(サマリーテーブル)

Author	References		Study subjects				Event	Number of incident cases or deaths	Strength of association
	Year	(Ref. No.)	Study period	Sex	No. of subjects	Ranged age			
Kono S	1987	(1)	1965-1983	Men	5,130	27-89 yrs	Death	116	-
Hirayama T	1989	(2)	1966-1982	Men	122,261	40+	Death	3,414	↓
				Women			142,857		40+
Kato I	1992	(3)	1985-1991	Men	9,735	40+(men) 30+(women)	Death	35	↑ ↑ ↑
				Women			Death		22
Inoue I	1996	(4)	1985-1995	Men and women	5,373	Not specified	Incidence	69	↑
Sasazuki S	2002	(5)	1990-1999	Men	19,657	40-59 yr	Incidence	293	- (ただし上部3分の1で↑)
Fujino Y	2002	(6)	1988-1997	Men	18,746	18+	Death	261	-
				Women			26,184		Death

表S-6 飲酒と胃がんとの関連に関するケースコントロール研究(サマリテーブル)

Author	References		Study period	Sex	Ranged age	Study subjects		Strength of association
	Year	(Ref. No.)				Number of cases	Number of controls	
Tajima K	1985	(1)	1981-1984	Men	40-70 yrs	59	111	—
Kono S	1988	(2)	1979-1982	Men and women	20-75 yrs	139	2,574 (hospital controls) 278 (general population controls)	— (hospital controls) — (general population controls)
Kato I	1990	(3)	1985-1989	Men Women	Not specified	M 283 F 135	M 1247 F 1767	— (men) — (women)
Tominaga K	1991	(4)	1971-1985	Men and women	Not specified	294	588	—
Hoshiyama Y	1992	(5)	1984-1990	Men and women	Not specified	294	202 (hospital controls) 294 (general population controls)	— (hospital controls) — (general population controls)
Inoue M	1994	(6)	1988-1991	Men Women	Control (mean=57.8) Cases (mean=58.0)	M 420 F 248	M 420 F 248	— (men) — (women)
Murata M	1996	(7)	1984-1993	Men and women	Unknown	887	1,774	↓
Kikuchi S	2002	(8)	1993-1995	Men Women	20-69 yrs	M 494 F 224	M 448 F 435	— (men) — (women)

表S-7 喫煙と大腸がんとの関連に関するコホート研究(サマリテーブル)

Author	Year (Ref. No.)	Study period	Sex	Study population			Strength of association			
				Number of subjects	Ranged age	Event	Number of incident cases or deaths	Colon	Rectum	Colorectal
Kono S	1987 (1)	1965-1983	Men	5,477	27-89 yr	Death	39	NA	NA	—
Akiba S	1990 (2)	1966-1981	Men	265,000	40+ yr	Death	444	—	↑	NA
			Women		40+ yr	Death		—	↑↑	NA
Akiba S	1994 (3)	1963-1987	Men and women	61,505	Not specified	Incidence	542	—	—	NA
Shimizu N	2003 (4)	1993-2000	Men	13,392	35+ yr	Incidence	161	—	↑↑	NA
			Women		35+ yr	Incidence		—	—	
Otani T	2003 (5)	1990-1999	Men	42,540	40-69 yr	Incidence	447	—	—	↑
			Women		40-69 yr	Incidence		NA	NA	
Wakai K	2003 (6)	1988-1997	Men	25,260	40-79 yr	Incidence	366	—	—	NA
			Women		40-79 yr	Incidence		—	—	

表S-8 喫煙と大腸がんとの関連に関するケースコントロール研究(サマリテーブル)

Author	References		Study period			Study subjects		Strength of association		
	Year	(Ref. No.)	Sex	Ranged age	Number of cases	Number of controls	Colon	Rectum	Colorectal	
Kondo R	1975	(1)	1967-1973	Men Women	not specified	205 188	408 174	↓↓↓ ↓↓↓	— ↓↓	NA NA
Watanabe Y	1984	(2)	1977-1983	Men and women	not specified	203 (M:110, F:93)	203 (M:110, F:93)	↓↓↓	—	NA
Tajima K	1985	(3)	1981-1983	Men	40-79 yr	52	111	↓	—	NA
Kato I	1990	(4)	1979-1987	Men	20 yr or older	3,327	16,600	↓	—	NA
Kato I	1990	(5)	1986-1990	Men and women	not specified	223	578	↓	—	NA
Hoshiyama Y	1993	(6)	1984-1990	Men and women	40-69 yr	181 (M:98, F:83)	653 (M:343, F:310)	↓↓↓	—	NA
Kotake K	1995	(7)	1992-1994	Men and women	not specified	363 (M:214, F:149)	363 (M:214, F:149)	—	↑↑	NA
Inoue M	1995	(8)	1988-1992	Men Women	not specified	257 175	8,621 23,161	— —	↑↑ ↑↑	NA NA
Murata M	1996	(9)	1984-1993	Men	not specified	104	208	—	↑↑	NA
Yamada K	1997	(10)	1991-1993	Men and women	34-80 yr	66 (M:55, F:11)	132 (M:110, F:22)	NA	NA	↑↑
Ping Y	1998	(11)	1986-1994	Men and women	40-84 yr	100 (M:77, F:23)	265 (NA)	NA	NA	—
Murata M	1999	(12)	1989-1997	Men	not specified	267	395	—	—	—
Minami Y	2003	(13)	1997-2001	Men and women	40 yr or older	288	1,222	—	—	NA
						200	1,222	—	↑	NA

表S-9 飲酒と大腸がんとの関連に関するコホート研究(サマリーテーブル)

References		Study population					Strength of association			
Author	Year (Ref. No.)	Study period	Sex	Number of subjects	Ranged age	Event	Number of incident cases or deaths	Colon	Rectum	Colorectal
Kono S	1987 (1)	1965-1983	Men	5,477	27-89 yr	Death	39	NA	NA	-
Hirayama T	1989 (2)	1966-1981	Men Women	122,261 142,857	40+ yr 40+ yr	Death Death	256(colon) 318(colon)	↑ ↑ (sigmoid) ↑ ↑ (sigmoid)	- -	NA NA
Shimizu N	2003 (3)	1993-2000	Men Women	13,392 15,659	35+ yr 35+ yr	Incidence Incidence	161 134	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	- ↑	NA NA
Otani T	2003 (4)	1990-1999	Men Women	42,540 47,464	40-69 yr 40-69 yr	Incidence Incidence	716	↑ ↑ NA	↑ ↑ ↑ NA	↑ ↑ ↑ -
Wakai K	in press (5)	1988-1997	Men Women	25,260 34,619	40-79 yr 40-79 yr	Incidence Incidence	370 259	↑ ↑ ↑ -	- ↑	NA NA

表S-10 飲酒と大腸がんとの関連に関するケースコントロール研究(サマリ-テーブル)

References		Study subjects				Strength of association			
Author	Year (Ref. No.)	Study period	Sex	Ranged age	Number of cases	Number of controls	Colon	Rectum	Colorectal
Kondo R	1975 (1)	1967-1973	Men Women	not specified	205 188	408 174	(↓ ↓ ↓ ↓) (-)	(↓ ↓ ↓ ↓) (-)	NA
Watanabe Y	1984 (2)	1977-1983	Men and women	not specified	203 (M:110, F:93)	203 (M:110, F:93)	-	-	NA
Tajima K	1985 (3)	1981-1983	Men	40-79 yr	52	111	-	-	NA
Kato I	1990 (4)	1979-1987	Men	20 yr or older	3,327	16,600	- (proximal) ↑ (distal)	-	NA
Kato I	1990 (5)	1986-1990	Men and women	not specified	223	578	-	↑	NA
Hoshiyama Y	1993 (6)	1984-1990	Men and women	40-69 yr	181 (M:98, F:83)	653 (M:343, F:310)	↓ ↓ ↓ ↓	↓	NA
Kotake K	1995 (7)	1992-1994	Men and women	not specified	363 (M:214, F:149)	363 (M:214, F:149)	-	-	NA
Inoue M	1995 (8)	1988-1992	Men Women	not specified	257 175	8,621 23,161	-	-	NA
Murata M	1996 (9)	1984-1993	Men	not specified	104	208	↑ ↑ ↑	-	NA
Yamada K	1997 (10)	1991-1993	Men and women	34-80 yr	66 (M:55, F:11)	132 (M:110, F:22)	NA	NA	↑ ↑ ↑
Ping Y	1998 (11)	1986-1994	Men and women	40-84 yr	100 (M:77, F:23)	265 (NA)	NA	NA	↑
Murata M	1999 (12)	1989-1997	Men	not specified	267	395	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑

表S-11 喫煙と肺がんとの関連に関するコホート研究(サマリテーブル)

Author	References		Study period	Sex	Study population			Event	Number of incident cases or deaths	Strength of association
	Year	(Ref. No.)			Number of subjects	Ranged age				
Kono S	1987	(1)	1965-1983	Men	5130	27-89	Death	74	↑ ↑ ↑	
Akiba S	1990	(2)	1966-1981	Men	120,000 - a	40+	Death	1200	↑ ↑ ↑	
				Women	140,000 - a	40+	Death	394	↑ ↑ ↑	
Tomita M	1991	(3)	1975-1985	Men	37,645	20-55	Death	32	↑ ↑	
Murata M	1996	(4)	1984-1993	Men	17,200	NA	Incidence	107	↑ ↑ ↑	
Sobue T	2002	(5)	1990-1999	Men	57,591	40-69	Incidence	324	↑ ↑ ↑	
				Women	59,103	40-69	Incidence	98	↑ ↑ ↑	
Pierce DA	2003	(6)	1958-1994	Men and women	45,113	NA	Incidence	592	↑ ↑ ↑	
Ando M	2003	(7)	1988-1997	Men	45,010	40-79	Death	469	↑ ↑ ↑	
				Women	55,724	40-79	Death	21	↑ ↑ ↑	

表S-12 喫煙と肺がんとの関連に関するケースコントロール研究(サマリーテーブル)

Author	References		Study period	Sex	Study subjects			Number of controls	Strength of association
	Year	(Ref. No.)			Ranged age	Number of cases	Number of controls		
Nakamura M	1986	(1)	1978-1982	Men Women	NA NA	498 84	498 84	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	
Shimizu H	1986	(2)	1977-1982	Men Women	40- 40-	603 148	727 746	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	
Tsugane S	1987	(3)	1976-1985	Men Women	30-49 30-49	93 41	93 41	↑ ↑ ↑ ↓	
Sakai R	1989	(4)	1982-1986	Men and women Men	30+ 30+	64 41	128 82	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	
Minowa M	1991	(5)	1978-1982	Men	NA	96	86	↑ ↑ ↑	
Yamaguchi N	1992	(6)	1989-1990	Men and women	NA	144	676	↑ ↑ ↑	
Gao C	1993	(7)	1988-1991	Men	30-83	282	282	↑ ↑ ↑	
Shimizu H	1994	(8)	1973-1991	Men Women	40+ 40+	413 192	82 101	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	
Sobue T	1994	(9)	1986-1988	Men Women	40-79 40-79	1,052 294	1,111 1,089	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	
Wakai K	1997	(10)	1988-1991	Men Women	40-89 40-89	245 88	490 176	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	
Stellman SD (Aichi portion)	2001	(11)	1993-1998	Men Men	20-81 20-81	410 410	252 (hospital) 411 (community)	↑ ↑ ↑	
Ito H	2002	(12)	1999-2000	Men and women	26-80	138	241	—	
Minami Y	2003	(13)	1997-2001	Men Women	40+ 40+	354 161	1222 1222	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	
Marugame T	2004	(14)	1996-1998	Men Women	40-79 40-79	839 316	491 389	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	