

て, 副腎アンドロゲンは閉経後女性のエストロゲンの主要な供給源となっていると考えられる。

最近, DHEA が AR と ER に直接結合し, AR に対しては antagonist として働くが, ER α , ER β に対しては agonist として働き, 特に ER β においては 30 nM 濃度の DHEA が, 血中レベルのエストロゲン濃度と同等の転写活性化能を示した¹⁶⁾。DHEA をヒト初代培養骨芽細胞に添加すると TGF- β の発現の増加とアルカリホスファターゼの上昇を認めたが, この現象は, 3 β -HSD, 5 α -レダクターゼ阻害剤投与下でも認めたという報告があり¹⁷⁾, DHEA の直接作用が存在することは否定できない。DHEA, DHEA-S の特異的な受容体は同定されていなかったが, 最近血管内皮細胞においては, G α i2,3 とリンクした膜受容体であるという報告がなされた¹⁸⁾。なお, 骨組織における特異的な受容体は未だ同定されていない。

70 歳以上の女性に DHEA (50 mg/日) の内服治療を行うと, 骨塩量の有意な増加を認める¹⁹⁾ など, 海外において, 閉経後女性への DHEA 補充療法の有効性が多数報告されている。それに対して, 56 ~ 80 歳の男性へ DHEA (90 mg/日) の内服治療による効果は認めておらず²⁰⁾, 中高年期男性における DHEA 補充療法の骨量維持効果に関しては一定の見解が得られていない。

アロマトラーゼと骨代謝

アロマトラーゼは唯一のエストロゲン合成酵素であり, アンドロゲンからエストロゲンの変換を行う。アロマトラーゼ欠損症の男性例は骨量低下を示し, アロマトラーゼ KO マウスのオスは, 海面骨, 皮質骨ともに骨量の低下を認めた²¹⁾。アロマトラーゼ遺伝子には多くの polymorphism が存在するが, 男性において intron 4 に存在する (TTTA) $_n$ のリピート数の小さい集団は, アロマトラーゼの活性が低く有意な骨量低下を認めた²²⁾。男性における骨量維持には, アンドロゲンとアロマトラーゼを

介するエストロゲンの作用が重要であると考えられる。

おわりに

本稿では, アンドロゲンと副腎アンドロゲンである DHEA(-S) の骨代謝における作用と, 骨組織にも存在するアンドロゲンからエストロゲンへの変換を行うアロマトラーゼについて概説した。男性においては, 女性の閉経のように急激な性ホルモンの減少をきたすような状態がないことや, アンドロゲンの一部はアロマトラーゼによりエストロゲンに変換されエストロゲン作用を発揮することなどより, アンドロゲンの骨代謝に対する作用は不明な点が多かった。近年, AR KO マウスは高回転型の骨代謝を示し, 骨量低下を招くことが示された。今後, 骨芽細胞や破骨細胞など, 細胞特異的な KO マウスの解析により, AR の骨組織における機能がさらに解明されることが期待される。

DHEA の閉経後女性における骨量維持は主に intracrine 作用を介して行われるが, DHEA 直接作用を示唆する報告もあり, 今後, 骨組織における DHEA 受容体のクローニングを含めた, DHEA 作用機構の分子生物学的解明が待たれる。

文 献

- 1) 足立雅広, 名和田 新: Dehydroepiandrosterone (DH-EA), Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S). 日本臨床増刊号 第 5 版広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査 4 : 157-161, 1999.
- 2) Adachi M, Takayanagi R, Tomura A, et al : Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. N Engl J Med 343 : 856-862, 2000.
- 3) Zhang XZ, Kalu DN, Erbas B, et al : The effects of gonadectomy on bone size, mass, and volumetric density in growing rats are gender-, site-, and growth hormone-specific. J Bone Miner Res

- 14 : 802-829, 1999.
- 4) Compston JE : Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 81 : 419-447, 2001.
 - 5) Kasperk CH, Wakley GK, Hierl T, et al : Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism *in vitro*. *J Bone Miner Res* 12 : 464-471, 1997.
 - 6) Gill RK, Turner RT, Wronski TJ, et al : Orchiectomy markedly reduces the concentration of the three isoforms of transforming growth factor beta in rat bone, and reduction is prevented by testosterone. *Endocrinology* 139 : 546-550, 1998.
 - 7) Gori F, Hofbauer LC, Conover CA, et al : Effects of androgens on the insulin-like growth factor system in an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *Endocrinology* 140 : 5579-5586, 1999.
 - 8) Hofbauer LC, Ten RM, Khosla S : The anti-androgen hydroxyflutamide and androgens inhibit interleukin-6 production by an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *J Bone Miner Res* 14 : 1330-1337, 1999.
 - 9) Lin SC, Yamate T, Taguchi Y, et al : Regulation of the gp80 and gp130 subunits of the IL-6 receptor by sex steroids in the murine bone marrow. *J Clin Invest* 100 : 1980-1990, 1997.
 - 10) Pederson L, Kremer M, Judd J, et al : Androgens regulate bone resorption activity of isolated osteoclasts *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 : 505-510, 1999.
 - 11) Huber DM, Bendixen AC, Pathrose P, et al : Androgens suppress osteoclast formation induced by RANKL and macrophage-colony stimulating factor. *Endocrinology* 142 : 3800-3808, 2001.
 - 12) Hofbauer LC, Hicok KC, Chen D, et al : Regulation of osteoprotegerin production by androgens and anti-androgens in human osteoblastic lineage cells. *Eur J Endocrinol* 147 : 269-273, 2002.
 - 13) Kawano H, Sato T, Yamada T, et al : Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 : 9416-9421, 2003.
 - 14) Takayanagi R, Goto K, Suzuki S, et al : Dehydroepiandrosterone (DHEA) as a possible source for estrogen formation in bone cells : correlation between bone mineral density and serum DHEA-sulfate concentration in postmenopausal women, and the presence of aromatase to be enhanced by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human osteoblasts. *Mech Ageing Dev* 123 : 1107-1114, 2002.
 - 15) 足立雅広, 名和田 新 : 体液性因子における骨・血管相互作用 - DHEA-S -. *CLINICAL CALCIUM* 7 (9) : 1200-1203, 1997.
 - 16) Chen F, Knecht K, Birzin E, et al : Direct agonist/antagonist functions of dehydroepiandrosterone. *Endocrinology* 146 : 4568-4576, 2005.
 - 17) Kasperk CH, Wakley GK, Hierl T, et al : Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism *in vitro*. *J Bone Miner Res* 12 : 464-471, 1997.
 - 18) Liu D, Dillon JS : Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to Galpha (i2,3). *J Biol Chem* 277 : 21379-21388, 2002.
 - 19) Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et al : Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging : contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 : 4279-4284, 2000.
 - 20) Kahn AJ, Halloran B, Wolkowitz O, et al : Dehydroepiandrosterone supplementation and bone turnover in middle-aged to elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 1544-1549, 2002.
 - 21) Miyaura C, Toda K, Inada M, et al : Sex- and age-related response to aromatase deficiency in bone. *Biochem Biophys Res Commun* 280 : 1062-1068, 2001.
 - 22) Gennari L, Masi L, Merlotti D, et al : A polymorphic CYP19 TTTA repeat influences aromatase activity and estrogen levels in elderly men : effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 89 : 2803-2810, 2004.

トピックス

II. 骨粗鬆症の病型と病態
3. ステロイド性骨粗鬆症

後藤 公宣 大中 佳三 高柳 涼一 名和田 新

要 旨

ステロイド骨粗鬆症は、続発性骨粗鬆症の代表的な病態である。発症要因としてはグルココルチコイド(GC)の骨に対する直接的な骨形成抑制作用が最も重要と考えられているが、性ステロイドの分泌を抑制することも発症に関与する。ステロイド骨粗鬆症においては、原発性骨粗鬆症と比較して、骨折閾値が高い。YAM値 80% においても、ステロイド骨粗鬆症では新規の椎体骨折発生率が高くなることが知られている。〔日内会誌 94：637～642, 2005〕

Key words：グルココルチコイド, Cushing症候群, 骨折閾値, 海綿骨

はじめに

グルココルチコイド (GC) 製剤の使用、もしくは内因性GC過剰状態であるCushing症候群に伴って発症するステロイド(誘発)骨粗鬆症は、続発性骨粗鬆症の代表的な病態である。長期間のGC投与によって誘発されるステロイド骨粗鬆症は、以前は有効な治療法がなく、また原病の治療が優先され、骨量減少に伴う骨折の発症予防はあまり顧みられなかったが、骨折によるquality of life (QOL) の低下や寝たきりの問題は深刻で、GC投与による骨粗鬆症発症に伴う骨折の予防対策は現在、必須と考えられている。

1. ステロイド性骨粗鬆症の発症機序

現在、ステロイド骨粗鬆症の発症要因として

ごとう きみのぶ, なわた はじめ:九州大学大学院
医学研究院病態制御内科学
おおなか けいぞう, たかやなぎ りょういち:同
老年病学

はGCの骨に対する直接作用が最も重要と考えられている。二次性副甲状腺機能亢進症は比較的大量のGC投与時に認められる。また、GCが下垂体のLH(黄体形成ホルモン)、FSH(卵胞形成ホルモン)分泌を抑制して性ステロイドの分泌を抑制することも骨粗鬆症発症に関与する(図1)。

1) GCの骨に対する直接作用

生理量のGCは骨芽細胞の分化・増殖に必要であり、コラーゲン合成、DNA合成を促進する。一方、過剰量のGCはコラーゲン、DNA、TGF- β 、I型コラーゲン、オステオカルシンの合成を抑制し、未分化間葉系細胞から骨芽細胞への分化・増殖を抑制する。このGCの作用は、I型コラーゲン合成やマトリックス形成を促進し、コラーゲンの分解を抑制するインスリン様成長因子IGFの合成抑制や、コラゲナーゼ、蛋白分解酵素のmRNAの安定性を増加するが、オステオカルシンは転写レベルで抑制される。さらに、GCはIGF-Iの転写を直接抑制、また、IGF結合蛋白を増加させることによりIGF-IIを抑制する。骨表面に接着する骨芽細胞の数がGC過剰投与では減少しているとの観察があり、この原因としてGCが β 1-イン

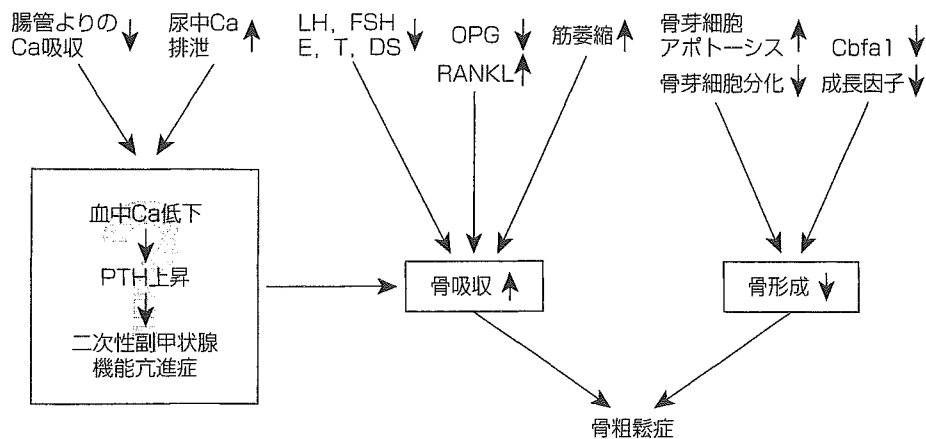


図1. グルコルチコイドの骨代謝におよぼす影響

テグリンなどの接着因子の発現を著しく低下させ、骨芽細胞の骨基質への結合を阻害するとの報告がある。

ステロイド骨粗鬆症の形態学的特徴として海綿骨部位の極端な空洞化と骨壊死が挙げられる。マウスでは、過剰のGCは上記の骨芽細胞への分化抑制に加えて、骨芽細胞、骨細胞のアポトーシスを強く誘導し、骨細胞の絶対数が減少することが示された。骨代謝回転も強く抑制するため、破骨細胞の前駆細胞数も減少した。この絶対的細胞数の減少を主病因とする説はステロイド骨粗鬆症の形態学的特徴によく合致している。近年開発されたビスフォスフォネート製剤はステロイド骨粗鬆症に有効であることが臨床試験で証明されている。ビスフォスフォネートはマウスにおいて、MAPキナーゼの一つであるERKのリン酸化を促進することにより、骨芽細胞のアポトーシスを阻止する。原発性骨粗鬆症におけるビスフォスフォネート製剤の作用機序は骨吸収の抑制、即ち、骨代謝回転を低下させることによるが、ステロイド骨粗鬆症では既に低下している骨代謝をさらに低下させることが当初懸念されたが、実際の臨床例の検討で、既に低下している骨代謝をさらに低下させてリモデリングを阻害することもなく、mineralizationを阻害することもないことが報告されている。

GCは生理量で破骨細胞の分化を促進、大量では抑制するが、成熟した破骨細胞に対しては骨吸収作用を促進する。この機序として、GCは骨芽細胞における破骨細胞分化抑制因子osteoprotegerin(OPG) (osteoclastogenesis inhibitory factor: OCIF) の産生を抑制し、破骨細胞分化因子osteoprotegerin-ligand (OPGL) (osteoclast differentiation factor: ODF/receptor activator of nuclear factor κ B-ligand: RANKL) の発現を増強することによって破骨細胞前駆細胞から破骨細胞への分化を促進することが報告された。しかしながら、ステロイド骨粗鬆症の病態に、骨吸収亢進がどの程度関与するのかは議論の余地が多い。

2) 腸管のCa吸収に対するGCの作用

GCは十二指腸および上部空腸でのCa吸収を低下させることが知られている。GCの大量投与時には多くの例で腸管Ca吸収の低下を認める。吸収抑制の機構として、小腸陰窩細胞数の減少などGCの腸管に対する直接作用と、 1α -水酸化酵素最大反応速度の低下など、ビタミンD₃代謝の変化を介した間接的作用が考えられている。

3) 尿中Ca排泄に及ぼす影響

GCは尿中へのCa排泄を増加させる。この機序として、GCによる腎糸球体濾過量(GFR)増加に伴う二次的なものであるとする説と、腎尿細

管への直接的な作用によるCa再吸収の抑制によるものであるとする両者の考え方がある。正常人では空腹時の尿中Ca排泄量と、血中PTH分泌量を反映する尿中腎原性cAMPは負の相関を示すのに対し、GC投与時は反対に正の相関を示す。また、腎尿細管でのCa再吸収を促進するサイアザイド投与が、GC投与による尿中Ca排泄量の増加と高PTH血症を改善することが知られている。このことは後者のCa再吸収抑制説を支持するものである。

4) 副甲状腺ホルモン(PTH)分泌に対するGCの影響

GCの過剰投与によりPTHの分泌が増加する。GCによる副甲状腺への直接的な刺激作用よりは、上述した腸管よりのCa吸収の低下と腎におけるCa排泄の増加に伴う二次性副甲状腺機能亢進症であると考えられている。増加したPTHが骨吸収を促進するわけであるが、GC骨粗鬆症患者の血中PTHは必ずしも上昇していないことが最近報告されている。GCによる腎からのCa再吸収の抑制は臨床的にGC骨粗鬆症が発症するよりもかなり大量(プレドニゾン換算で30から35mg)のGCが必要であること、原発性副甲状腺機能亢進症では皮質骨の吸収が特徴的に認められるが、GC骨粗鬆症では海綿骨の減少がより顕著であることなどから、単純に二次性副甲状腺機能亢進症のみでGCによる骨量減少を説明するのは困難であると考えられる。また、PTHの骨吸収作用はサイトカインのIL (interleukin) -6やIL-11の作用と言われているが、GC骨粗鬆症ではむしろ、IL-6とIL-11は低下している。

5) 性ホルモンへの影響

過剰量のGCは、下垂体よりの黄体化ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の抑制を介してエストロゲン、テストステロン、DHEA、DHEA-Sの分泌を抑制し、骨粗鬆症を進展させる。さらに、慢性疾患によるストレス状態の持続は副腎からのDHEA-S分泌を抑制することになる。DHEA-S

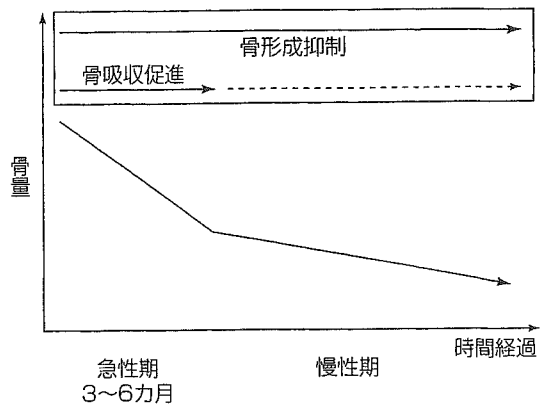


図2. グルココルチコイド過剰に伴う骨量の変化

は末梢組織でエストロゲンに変換されるので、閉経後女性の主要なエストロゲン源と考えられている。

2. ステロイド性骨粗鬆症の臨床

1) 外因性GC製剤使用に伴う骨粗鬆症

米国リウマチ学会による調査(1996年)¹¹⁾では、骨粗鬆症の推定患者数約2,000万人のうち20%がステロイド骨粗鬆症で、GC長期服用患者の25%が骨折を経験しているという。英国Consensus Groupの調査(1998年)では、25万人以上がGCの持続的経口投与を受けているが、骨量減少に対する予防措置を受けているのは全体の14%のみであった。GC誘発性の骨粗鬆症の発症は投与総量と期間に相関し、プレドニゾン相当で7.5mg/日以上を慢性的に投与すると発症するとされる。GC投与開始6カ月以内に急速な骨量の減少が起こり、以後、徐々に進行する2相性を示す(図2)。

また、好発部位は胸腰椎骨、肋骨、大腿骨頸部などの海綿骨が豊富な部位であり、椎骨圧迫骨折、肋骨骨折の頻度が高い。形態学的に類骨層の減少と海綿骨の極端な空洞化が起こる。老人、閉経婦人では骨量が減少しているので、ステロイド骨粗鬆症を発症しやすくなる。また、リウマチ性疾患などの原病にともなう不動化は

骨粗鬆症を進展させる可能性があるが、これに関しては、リウマチ性疾患に罹患している患者の年齢が、他の疾患より高いことを反映している可能性も指摘されている。

さらに、注意すべきは、ステロイド骨粗鬆症においては、原発性骨粗鬆症と比較して、骨折閾値が高いという点である。原発性骨粗鬆症の診断に於いては正常と骨量減少の境界であるYAM(young adult mean: 若年正常人平均値)値80%においても、ステロイド骨粗鬆症では新規の椎体骨折発生率が高くなることが知られている。Van Staaらはメタアナリシスの結果、腰椎骨密度とステロイド総投与量(1日使用量×期間)は逆相関すること、1日投与量がプレドニゾン換算の2.5mg未満でも脊椎の骨折リスクは1.55と1以上であり、骨折率は用量依存的に上昇し、7.5mg以上では5.18となる結果を得た³⁾。彼らは5mg以上が骨折リスク増大の閾値と報告している。また、一般にステロイド投与を中止すると若年者では骨密度が上昇し、骨折リスクは速やかに低下するが、高齢者ではステロイドを中止しても元のレベルには戻らないことも示されている。田中らは縦断研究により、年齢、ステロイド投与量、治療前既存骨折、ステロイド投与前骨密度、男性であることが危険因子として抽出されたと報告している。特に既存骨折が最も高い危険因子であることを強調している⁴⁾。

2) Cushing症候群に伴う骨粗鬆症

Cushing症候群が初めて論文に記載されたときから、骨粗鬆症の合併は知られていたが、外因性グルココルチコイド製剤投与により発症するステロイド骨粗鬆症と同様に、長い間、臨床にはあまり注目されていなかった。しかしながら、手術療法による大幅な治療成績の向上が達せられた現在では、Cushing症候群は完治が期待される疾患であり、治癒後のQOL(quality of life)維持のためにも、骨粗鬆症の治療は必須である。適切な治療により、高血圧、糖尿病などの合併症は緩解することはあっても、脊椎圧迫骨折に

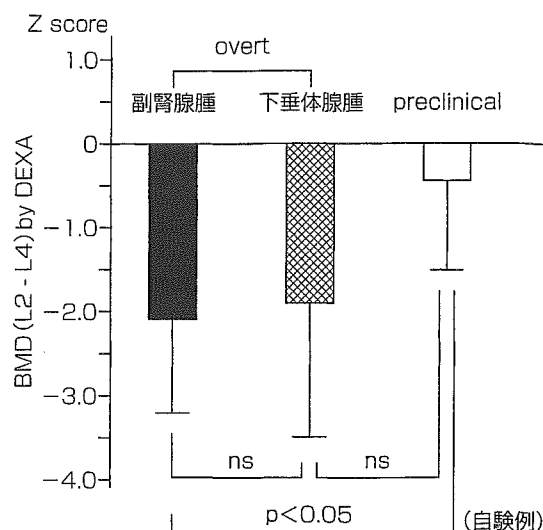


図3. Cushing症候群患者の骨塩量(自験例)

よるQOL低下は、生涯にわたって患者を苦しめることになる。

Cushing症候群患者の骨量に関しては、顕性患者で腰椎骨塩量をDEXA法で測定した場合、Z scoreでおよそ-1.5程度の低下を認めるとする報告が一般的である。当科での測定値はZ scoreでおよそ-2.0程度であり、副腎性、下垂体性の病因による差は認めなかった(図3)。最近、著明な骨粗鬆症の原因精査を目的として、他科より内科に紹介される患者の中にCushing症候群が発見されることが少なからずあり、このような患者を診察する際には十分な注意が必要である。また、最近注目されているプレクリニカルCushing症候群患者が、正常コントロール群と比較して骨量低下を来しているかに関しては、Z scoreでおよそ-0.4程度の低下を認めるとする報告が多いが、有意差を持つかに関しては意見が分かれている。

主な病変部位としては、外因性グルココルチコイド製剤投与により発症するステロイド骨粗鬆症と同様に、胸腰椎骨、肋骨、大腿骨頸部などの海綿骨が豊富な部位である。骨形成の低下を反映して、術前に測定した血中オステオカルシン値は低下しており、術後は、正常値に戻っ

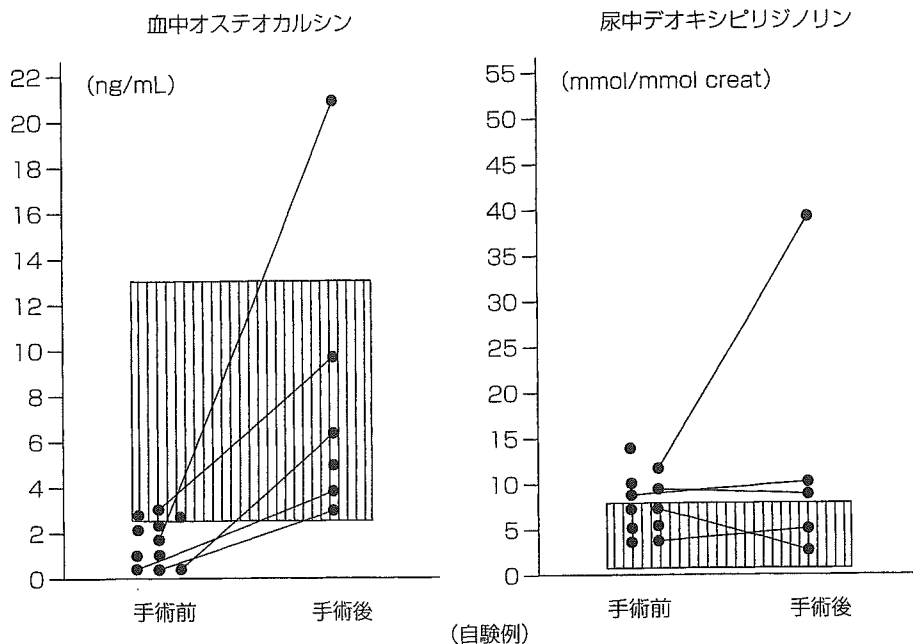


図4. Cushing症候群患者の手術前後における骨代謝マーカの推移 (自験例)

ている(図4)。膠原病などの慢性疾患に対する外因性グルココルチコイド製剤投与と異なり、Cushing症候群は、ひとたび手術が成功すると、血中のコルチゾール値は速やかに正常化する。この場合の骨量の推移は、およそ数年を要して正常域にもどるとされているが、その場合でも、Z scoreでおよそ-0.5から-1.0程度の低下を認めるとする報告がある。さらに、術後6カ月間は、骨量は変化がないか、むしろ低下する可能性があることも報告されており、この期間の新たな骨折の発症に十分留意する必要がある。

3. 診断と治療

ステロイド骨粗鬆症に対する種々の治療薬の臨床試験の結果が相次いで報告されている。このうちステロイド骨粗鬆症に対し骨密度の増加とともに骨折率の減少を認めているのはビスフォスフォネート製剤である。これらのエビデンスをもとに、ステロイド骨粗鬆症による骨折を積極的に予防するため、1996年の米国リウマチ学

会(ACR)をはじめとして、各国より治療ガイドラインが発表されている^{1,2,5)}。各指針で対象となる患者のGCの投与量や期間、第一選択薬、骨量減少の定義が異なっているが、新しい指針ほど予防治療薬としてのビスフォスフォネートの重要性が強調され、対象患者のGCの投与量や期間が短くなる傾向にある。本邦でも、日本骨代謝学会の骨粗鬆症診断基準検討委員会にてガイドライン作成が進められ、発表された。

現時点ではおおむね以下のように考えられている。プレドニゾン換算で7.5mg/日以上GCを6カ月以上投与される患者においては、GC投与量が15mg/日以上の場合や骨折あるいは危険因子がある場合は治療を開始する。特に閉経後婦人や高齢者ではそれ自体重要な危険因子となる。また、これらの条件に合致しなくても腰椎骨密度のT scoreが-1.5SD以下(若年正常人平均値YAMの約80%で、2000年度の原発性骨粗鬆症診断基準の骨量減少症に相当する)では治療を開始する。この際、性腺機能低下がある場合、欧米ではホルモン補充療法が主であるが、

本邦ではビスフォスフォネート製剤が第一選択薬として考慮されることになると考えられる。治療開始の条件に合致しない場合は一定期間毎に骨密度を測定し、年間3~4%以上の低下がある場合(いわゆるfast looser)は治療を開始する。

文 献

- 1) American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 39: 1791-1801, 1996.
- 2) 高柳涼一, 他: ステロイド骨粗鬆症の病態と治療指針. *CLINICAL CALCIUM* 13: 134-140, 2003.
- 3) Van Staa TP, et al: The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 13: 777-787, 2002.
- 4) 田中郁子, 大島久二: ステロイド性骨粗鬆症の診断と治療に関する縦断研究: 診断・治療指針への予備的検討. *Osteoporosis Jpn* 11: 11-14, 2003.
- 5) Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. *Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment*. London: Royal College of Physicians; 2002.

大腸癌の一次予防

Primary prevention of colorectal cancer

古野 純典

Suminori Kono

■九州大学大学院医学研究院予防医学分野

key words : 運動, 肥満, 葉酸, カルシウム

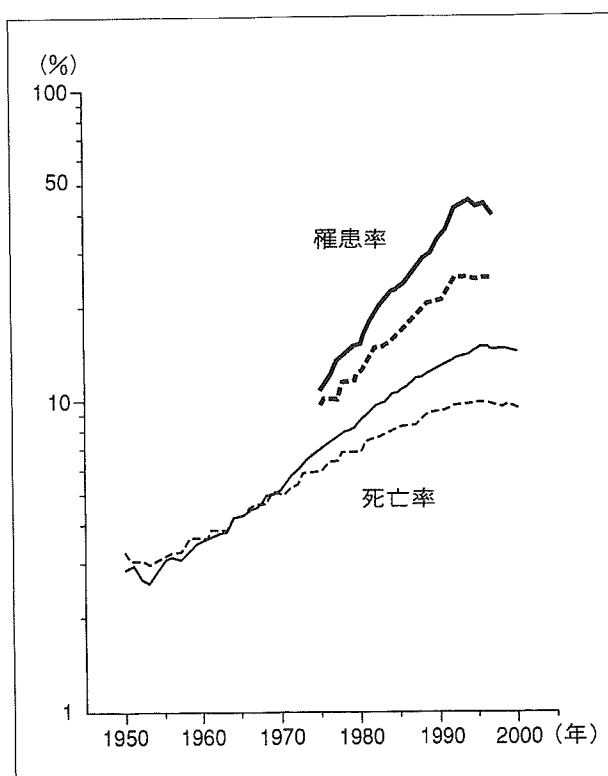
はじめに

大腸癌死亡は、2000年にはわが国癌死亡の12%を占め、男性では4番目に多く、女性では2番目に多い癌である¹⁾。罹患してみると男性では2番目に多く、女性ではもっとも多い癌である。家族性大腸ポリポーシスに発生する大腸癌や遺伝子修復異常を伴う非ポリポーシス遺伝性大腸癌など遺伝的素因の強い大腸癌が知られているが、わが国における大腸癌、とくに結腸癌の顕著な増加(図1)は、大腸発癌における環境要因の重要性を示しており、一次予防が可能であることを強く示唆するものである²⁾。従来から、高脂肪・低繊維の食事が大腸癌の危険因子として重要視されているが、世界各地の疫学研究の結果は脂肪の影響について否定的であり、食物繊維との予防的関連も定かでない。むしろ、運動不足や肥満が危険因子として注目されている。

大腸癌の予防的要因と危険因子

世界癌研究基金(WCRF)と米国癌研究財団(AICR)は、食物・栄養と癌に関する研究を詳細に検討し、癌の予防的要因と危険因子に関する報告書を1997年に出版しているが、大腸癌の確実な予防的要因として運動と野菜が、ほぼ確実な危険因子として赤身肉(牛肉、豚肉および羊肉)と飲酒があげられている(表1)³⁾。この報告書では、葉酸との予防的関連については証拠不十分、カルシウムについてはおそらく関係ないとされているが、最近の疫学研究では、葉酸およびカルシウムが大腸癌に予防的であることを示す結果が相次いで

消化器外科, 28: 921~925, 2005



[文献2]より引用・改変)

図1 わが国の男性(実線)と女性(破線)の結腸癌年齢調整死亡率および罹患率(人口10万対)の動向

で報告されている。

1. 運動不足と肥満

予防的であることの機序は定かでないが、運動が結腸癌に対して予防的であることは多くの疫学研究でほとんど例外なく観察されている³⁾。仕事での運動、余暇の運動、1日エネルギー消費量などさまざまな身体活動量の指標との間に予防的な関連性が一致して認め

表1 環境要因と大腸癌

評価	予防的要因	関連のない要因	危険因子
確実	運動 (結腸癌), 野菜 NSAIDs ^{注1)}		
ほぼ確実			赤身肉, 飲酒
可能性あり	食物繊維, デンプン, カロテノイド	カルシウム ^{注2)} , セレン, 魚	肥満, 高身長, 頻回の食事, 砂糖, 総脂肪, 動物性・飽和脂肪, 卵, 加工肉, 高熱調理肉料理
証拠不十分	消化抵抗性デンプン ビタミン C, D, E 葉酸 ^{注2)} , メチオニン, 穀類, コーヒー		

^{注1)}非ステロイド系抗炎症剤

^{注2)}最近の疫学的知見を勘案すれば、葉酸とカルシウムは「ほぼ確実」に予防的であるとえられる

[文献3]より引用・改変]

られており、疫学的にはきわめて強い証拠といえる。直腸癌に予防的であるとする研究はほとんどなく、結腸癌と直腸癌では成因が異なることを示す一例でもある。肥満については WCRF/AICR の報告書では「可能性あり」の判断がされているが、その後の研究成果を考慮すれば、肥満が結腸癌リスクを高めることも「ほぼ確実」と考えられる。われわれも自衛官の研究において、肥満が大腸前癌病変である大腸腺腫と強く関連していることを観察した (表2)⁴⁾。

2. 脂肪と赤身肉

世界各地の多くの症例対照研究でも、欧米の大規模コホート研究でも、脂肪摂取と大腸癌については明確な関連は示されていない (表3)¹⁾³⁾。一方、これらの大規模コホート研究では、牛肉や豚肉などの赤身肉ある

表2 肥満と結腸腺腫 (前癌病変) : 自衛官の研究

BMI (kg/m ²)	調整オッズ
< 22.45	1.0 (基準)
22.45 ~ 24.30	1.6 (0.9 ~ 2.7)
24.31 ~ 26.89	1.2 (0.7 ~ 2.1)
≥ 26.90	2.4 (1.1 ~ 5.1)

() 内は 95%信頼区間

BMI 分布の 30, 60, 90% で分類し、喫煙、飲酒および余暇の運動の影響を調整している

[文献4]より引用]

いは肉加工品の摂取が結腸癌リスクを高めることが示されている¹⁾³⁾。最近のメタ・アナリシスでは、赤身肉の摂取増加120g/day に相当する相対危険は1.24 (95%信頼区間1.08~1.41)、加工肉の摂取増加30g/day に対応する相対危険は1.36 (95%信頼区間1.15~1.61)

表3 脂肪・肉と結腸癌に関する大規模コホート研究の結果

	米国 看護師	米国男性 保健職	アイオワ州 女性住民	オランダ 男女住民
総脂肪	2.00*	1.19	0.86	1.07
飽和脂肪	1.39	0.88	1.21	1.07
肉 ^{注1)}	2.49*	3.57*	1.21	0.84
加工肉	1.21	1.16	1.51	1.72*

* $p < 0.05$

数値は 5 分類した場合の最低摂取群に対する最高摂取群の相対危険

オランダの加工肉は 4 分類

^{注1)}米国の研究では主菜としての牛・豚・ラム肉。オランダの研究は鶏肉を含む

[文献1]より引用・改変]

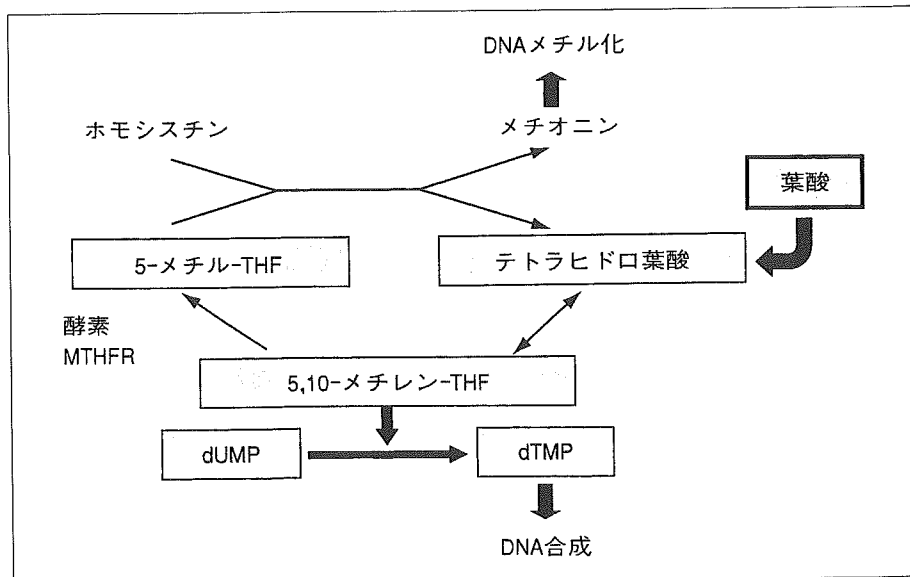


図2 葉酸の代謝経路

DNA 合成にはウリジル酸 (dUMP) がメチル化されてできるチミジル酸 (dTMP) が必須である。5,10-メチレン-THF はメチル基の供給源である

と推定されている⁵⁾。相対危険の高まりは一見小さいが、食物摂取調査での誤差の大きさを考えると実際の相対危険はもっと高いと考えてよい。肉・加工肉の高温調理によって産生されるヘテロサイクリックアミンあるいはヘム鉄の大腸発癌作用が注目されている。

3. 食物繊維と野菜

食物繊維と一般にいわれているものは消化吸収されない植物成分のことで、野菜、穀類および果物が主要な摂取源である。多くの症例対照研究では食物繊維高摂取群での結腸癌、あるいは大腸癌リスクの低下が認められている³⁾。しかし、米国の大規模コホート研究をはじめとして多くのコホート研究では食物繊維と関連した大腸癌リスクの低下はみられておらず、WCRF/AICR の報告書でも「可能性あり」の判断にとどまっている。一方、最近報告された欧州10カ国52万人のコホート研究では、食物繊維との予防的関連が観察されている⁶⁾。平均摂取量が13g/day の群に対して32g/day (女性) あるいは36g/day (男性) の群の大腸癌の相対危険は0.75 (95%信頼区間1.15~1.61) と推定されている。ただし、摂取量が極端に違う地域のデータをまとめて解析しているので結果の解釈が難しい。

WCRF/AICR の報告書では、野菜が大腸癌に予防的であることは確実であるとされている³⁾。予防的である野菜の成分としては、食物繊維のほかに抗酸化ビタミンに関心がもたれているが、葉酸も重要である。葉酸はDNAメチル化およびDNA合成に重要な役割を果たしており (図2)、葉酸摂取が予防的であるこ

とが最近のいくつかの疫学研究で観察されている⁷⁾。また、葉酸代謝酵素 MTHFR の遺伝子多型と大腸癌の研究でも、葉酸が大腸癌に予防的であることを支持する結果が得られている⁷⁾。われわれの福岡大腸癌研究でも葉酸代謝酵素 MTHFR 遺伝子多型のホモ変異型で大腸癌リスクの低下が観察されている⁸⁾。MTHFR ホモ変異型では酵素活性が低く、葉酸摂取が多い場合にはDNA合成・修復に必要なチミジル酸 (dTMP) の供給が十分確保されるためと考えられる。葉酸が大腸癌に予防的であることについてWCRF/AICRの報告書では「証拠不十分」とされているが、最近の知見を勘案すれば、「ほぼ確実」と考えてよさそうである。

4. 飲酒

コホート研究や症例対照研究の多くで、飲酒による大腸癌リスクの軽度の高まりが認められている。飲酒による大腸癌リスクの高まりはほぼ確実であるとされている³⁾。メタ・アナリシスでは、アルコール1日24g (ウイスキー・シングル2杯相当) あたりの大腸癌の相対危険は1.10 (95%信頼区間1.05~1.14) と推定されている。アルコールの代謝産物アセトアルデヒドは発癌物質であるが、アルコールは葉酸の腸管吸収を低下させ、アセトアルデヒドが葉酸に阻害的であることも知られており、飲酒と関連した大腸癌リスクの高まりは葉酸不足が関与している可能性がある⁷⁾。

5. カルシウム

カルシウム摂取と大腸癌との関連は1980年代から検

表4 カルシウムによる大腸腺腫再発抑制試験

	1日量	追跡期間	投与群	対照群
米国6施設 ⁹⁾	1.2g	4年	127/409 (31%)	159/423 (38%)
欧州10各国21施設 ¹⁰⁾	2g	3年	28/176 (16%)	36/178 (20%)

数値は腺腫再発例数/対象者数。()内は再発率

表5 カルシウム摂取量と大腸癌リスク：世界5カ国10コホートのまとめ

1日摂取量 ^{*)}	相対危険	(95%信頼区間)
< 500	1.00	(基準)
500 ~ 599	0.90	(0.73 ~ 1.11)
600 ~ 699	0.83	(0.66 ~ 1.05)
700 ~ 799	0.79	(0.67 ~ 0.94)
800 ~ 899	0.89	(0.74 ~ 1.06)
900 ~ 1099	0.79	(0.67 ~ 0.93)
1100 ~ 1299	0.76	(0.64 ~ 0.91)
1300 ~	0.74	(0.62 ~ 0.88)

^{*)}食事とサプリメントの総摂取量

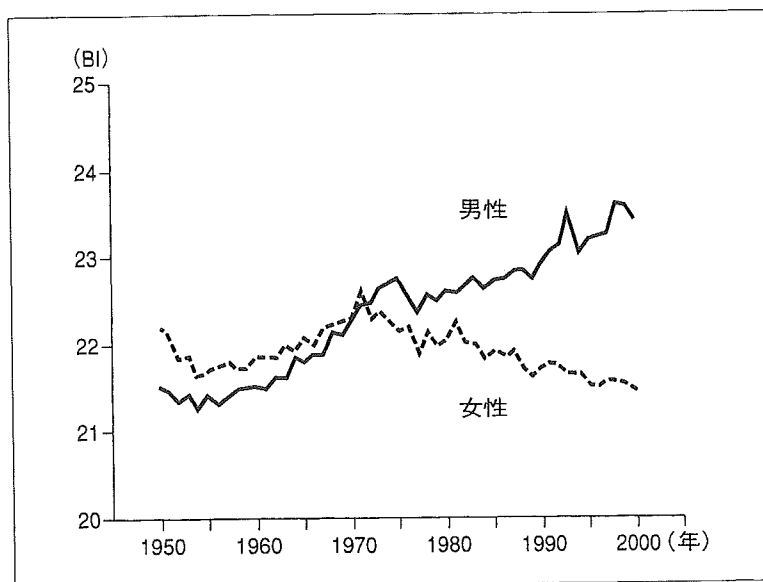
肥満度、運動、肉など多くの関連要因が調整されている

討されているが、カルシウムと大腸癌とはおそらく関係ないであろうと考えられていた³⁾。しかし、カルシウムによる大腸腺腫の再発抑制効果が2つの無作為化比較研究で観察されている(表4)⁹⁾¹⁰⁾。これらの研究では、カルシウム1日1.2gの投与で腺腫再発の相対危険が0.81(95%信頼区間0.67~0.99)⁹⁾、1日2gの投与での腺腫再発の相対危険は0.66(95%信頼区間0.38~1.17)と報告されている¹⁰⁾。これらの研究対象者のベースライン時の1日あたりのカルシウム平均摂取量は900~1,000mgであり、かなりの量が投与されていることになる。米国の研究では、その後、血中ビタミンDレベル別の腺腫再発率が検討され、再発抑制は血中ビタミンD高値群でのみ観察されている¹¹⁾。また、大腸ポリープ患者を対象とした小規模な無作為化比較試験(投与群42名、対照群51名)において、カルシウム(1日1.6g)、抗酸化ビタミンおよびセレンの複合投与が腺腫発生を抑制することが報告されている¹²⁾。さらに、世界5カ国の10コホート研究をまとめた最近の結果ではカルシウムが大腸癌に予防的であることが示されている(表5)¹³⁾。これらの結果から、カルシウムも「ほぼ確実」に大腸癌に予防的であると考えられる。

大腸癌の一次予防

これまでの疫学研究成果をまとめると、大腸癌の

一次予防に役立つ生活習慣としては、①運動、②肥満防止、③野菜を多く摂ること、④赤身肉を控えること、⑤大量飲酒を控えること、⑥葉酸とカルシウム摂取を高めること、が重要であると思われる。WCRF/AICRの報告書では癌予防15カ条が提唱されているが、大腸癌に関係するのは野菜、赤身肉、飲酒、運動および肥満である。具体的内容は、①野菜・果物の1日摂取を400~800g、②赤身肉は多くても1日80g未満、③アルコールは1日ビール中ビン1本相当量(女性0.5本相当量)まで、④坐位作業職の人は1日1時間歩き、週1時間以上の強度な運動をする、⑤成人での体重増加を5kg未満に抑える、となっている³⁾。日本人の1日あたりの野菜と牛・豚肉の平均摂取量はそれぞれ、約400gと60gで、指針をおおむね満たしている¹⁴⁾。しかし、飲酒と運動については大腸癌を予防するには不十分な状態と思われる。肥満度指数の動向(図3)²⁾から、中高年男性の運動不足は深刻であると推測される。癌予防のための葉酸摂取の指針は定まっていないが、中高年日本人の葉酸摂取量は300~400μg/dayであり、平均値としては比較的高いレベルにあると思われる¹⁴⁾。主要な摂取源は野菜(37%)、緑茶(12%)、穀類(9%)および果物(7%)である。一方、日本人ではカルシウム摂取量が比較的小さく、1日平均600mg弱である。1日1gぐらいは必要であるのかもしれない。



[文献2]より引用・改変

図3 わが国中年男女の肥満度指数の年次推移
(平均身長と平均体重から求めた body mass index)

おわりに

現在、日本は世界的にみて大腸癌の高率国になっている¹⁾²⁾。従来から大腸癌の危険因子であると指摘されている高脂肪の食事について疫学研究の結果は否定的である。一方、運動と肥満防止が結腸癌に予防的であることはほとんど間違いないと考えられる。食物繊維が大腸癌に予防的であることについては否定的なコホート研究もあるが、野菜を中心とした食事は大腸癌に予防的である。葉酸とカルシウムが予防的であることが最近明らかにされているが、望ましい摂取量については今後の研究課題である。

【文 献】

- 1) 古野純典：大腸癌の社会疫学。現代医療，35：170～175，2003。
- 2) Kono, S. : Secular trend of colon cancer incidence and mortality in relation to fat and meat intake in Japan. *Eur. J. Cancer Prev.*, 13 : 127～132, 2004.
- 3) World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) : Food, nutrition and the prevention of cancer : A global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington, D. C., 1997, pp. 216～251.
- 4) Kono, S., Handa, K., Hayabuchi, H., et al. : Obesity, weight gain and risk of colon adenomas in Japanese men. *Jpn. J. Cancer Res.*, 90 : 805～811, 1999.
- 5) Norat, T., Lukanova, A., Ferrari, P., et al. : Meat consumption and colorectal cancer risk : Dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int. J. Cancer*, 98 : 241～256, 2002.
- 6) Bingham, S. A., Day, N. E., Luben, R., et al. : Dietary fiber in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) : An observational study. *Lancet*, 361 : 1496～1501, 2003.
- 7) Bailey, L. B. : Folate, methyl-related nutrients, alcohol, and the MTHFR 677C→T polymorphism affect cancer risk : Intake recommendations. *J. Nutr.*, 133 : 3748S～3753S, 2003.
- 8) Yin, G., Kono, S., Toyomura, K., et al. : Methylene-tetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and colorectal cancer : The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci.*, 95 : 908～913, 2004.
- 9) Baron, J. A., Beach, M., Mandel, J. S., et al. : Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.*, 340 : 101～107, 1999.
- 10) Bonithon-Kopp, C., Kronborg, O., Giacosa, A., et al. : Calcium and fiber supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence : A randomized intervention trial. *Lancet*, 356 : 1300～1306, 2000.
- 11) Grau, M. V., Baron, J. A., Sandler, R. S., et al. : Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas : Results of a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 95 : 1765～1771, 2003.
- 12) Hofstad, B., Almendingen, K., Vatn, M., et al. : Growth and recurrence of colorectal polyps : A double-blind 3-year intervention with calcium and antioxidants. *Digestion*, 59 : 148～156, 1998.
- 13) Cho, E., Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., et al. : Dairy foods, calcium, and colorectal cancer : A pooled analysis of 10 cohorts. *J. Natl. Cancer Inst.*, 96 : 1015～1022, 2004.
- 14) 健康・栄養情報研究会・編：国民栄養の現状。平成13年厚生労働省国民栄養調査結果，第一出版，東京，2003。



コーヒーと 肝臓・胆のう疾患の疫学

古野純典

九州大学大学院医学研究院予防学分野教授

コーヒーの肝臓保護作用は確実と考えられる。

従来、コーヒーは身体に悪いとの印象があったが、コーヒーの健康上いい点が最近の疫学研究でいくつか指摘されている。コーヒーの肝臓保護作用は疫学的にもっともはっきりしていることの一つであると思われる。コーヒーと肝臓・胆のう疾患予防についてこれまでの疫学研究の成果を解説するが、はじめに疫学研究の方法と結果解釈の注意点を簡単に説明しておきたい。

生活習慣要因と病気（あるいは健康事象）との関係を調べる疫学研究は、症例対照研究とコホート研究（追跡調査研究）とに大別される。前者はすでに発病した患者群と対照群（健常群）について、過去の生活習慣を調査比較するものである。症例対照研究は比較的短時間で結果が得られるので効率的であるが、症例群と対照群の偏りの可能性や過去の生活習慣調査の正確さに問題がおきやすいという難点がある。これらの問題が少ないコホート研究の結果のほうが、より信頼度が高いと考えられている。

一方、横断研究（断面研究とも呼ばれる）は、現時点での要因と検査測定値（あるいは病気の有無）との関係を調べる方法であるが、要因と病気のどちらが先かという問題がつきまとう。将来の病気の発生率や検査値の変化を調べる研究は縦断研究であるが、これはコホート研究と同じ意味で使われる。因果関係を証明するためにはヒトを対象にした実験研

究（介入研究）が必要であるが、実施は困難である。したがって、観察型の研究で得られる結果から総合的に因果関係を判断することが多い。そのためには、一つの研究結果を過大に評価しないように注意しなければならない。

要因・疾病の関係の強さは相対危険度で示されることが多い。要因なしの人での病気の危険度に対して、要因ありの人の病気の危険度がどれくらい高いか（あるいは低いか）を表わすものである。相対危険度が1より小さい場合はその要因が予防的であることを意味する。相対危険度がどれくらい確実な値であるか（バラツキの少なさ）は95%信頼区間で示される。95%信頼区間がせまいほど、相対危険度は信頼性が高い値である。

コーヒーと肝機能血液検査値

γ -GTP（ガンマGTP）検査値はアルコール性肝障害の指標として広く用いられているが、 γ -GTPに影響する生活習慣要因としては飲酒のほかに肥満が知られている。コーヒー飲用者では血清 γ -GTPが低いことが1986年にノルウェーではじめて報告された。その後、ノルウェーの大規模な横断研究、イタリアの横断研究で同じような結果が観察された。日本、米国およびフィンランドでも、コーヒ

表1 コーヒー飲用と肝機能血液検査値

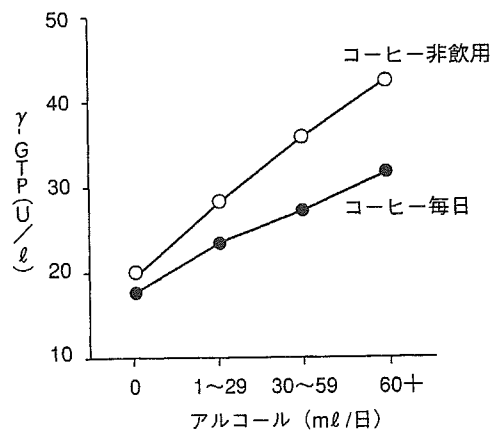
国(報告年)	方法	対象人数	主要な結果
ノルウェー(1986) ¹⁾	横断研究	男1,579 女1,654	杯数が多いと γ -GTP低値
ノルウェー(1990) ²⁾	横断研究	男10,942 女10,840	杯数が多いと γ -GTP低値
イタリア(1993) ³⁾	横断研究	男女2,240	杯数が多いと γ -GTP, ALT低値
ノルウェー(1994) ⁴⁾	縦断研究	男1,171 女1,267	煮沸コーヒー摂取増加女性で γ -GTP低下
日本(1994) ⁵⁾	横断研究	男2,494	杯数が多いと γ -GTP低値
米国(1995) ⁶⁾	横断研究	バス運転手343	カフェイン摂取量が多いと γ -GTP低値
フィンランド(1997) ⁷⁾	横断研究	男女6,010	杯数が多いと γ -GTP低値
日本(1998) ⁸⁾	横断研究	男7,398 女5,289	杯数が多いと γ -GTP, AST, ALT低値
日本(1999) ⁹⁾	横断研究	男7,637	杯数が多いと γ -GTP低値
日本(2000) ¹⁰⁾	横断研究	男1,353	杯数が多いと γ -GTP低値
日本(2000) ¹¹⁾	縦断研究	男1,014	杯数増加者で γ -GTP低下
日本(2000) ¹²⁾	縦断研究	男1,221	杯数増加者でAST, ALT低下
日本(2001) ¹³⁾	横断研究	男7,313	1日杯数が多いとAST, ALT低値
米国(2005) ¹⁴⁾	横断研究	男女5,944	1日杯数が多いとALT低値

ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ (別名GPT)
 AST: アスパルテート・アミノトランスフェラーゼ (別名GOT)

一飲用者で γ -GTPが低値であることが確認された(表1)。これらの結果は予想外のことで、どのような仕組みでコーヒー飲用者において γ -GTPが低値であるのかはまったく不明である。しかし、コーヒーを多く飲む人で γ -GTPがより低値であることは、いずれの研究においても、アルコール摂取量や肥満度の影響を除いてもほとんど変わらずに観察されている。

日本で最初の研究は、約2500名の男性自衛官を対象とした横断研究である。1日当たりのコーヒー杯数別の血清 γ -GTP(U/l)の幾何平均値は(γ -GTPは対数正規分布であるので幾何平均値を用いるのが望ましい)、0杯で31, 1~2杯で26, 3~4杯で25, 5杯以上で22であった。興味深いことに、コーヒーの影響はアルコール摂取量が多いほど顕著であった。 γ -GTP値はアルコール摂取量に比例して増加するが、コーヒーを毎日飲んでいる者では増加のしかたが緩やかであった(図1)。これらの結果は、コーヒー飲用がアルコールによる γ -GTPの上昇を抑制するこ

図1 コーヒー飲用の飲酒による γ -GTP上昇抑制効果



飲酒による γ -GTPの増加はコーヒー毎日飲用者で緩やかである [文献5]

表2 コーヒー飲用と肝硬変

国(報告年)	調査方法	対象人数	1日杯数	相対危険度*1
米国(1992) ¹⁵⁾	コホート研究	男女約13万(肝硬変89)	≧4杯	0.2(表記なし)*2
イタリア(1994) ¹⁶⁾	症例対照研究	症例115名 対照167名	≧2杯	0.7(0.4-1.4)
米国(2001) ¹⁷⁾	症例対照研究	症例274名 対照458名	≧4杯	0.16(0.05-0.50)
イタリア(2002) ¹⁸⁾	症例対照研究	症例101名 対照1,538名	≧3杯	0.29(表記なし)
イタリア(2003) ¹⁹⁾	コホート研究	男女約5万(肝硬変死亡53)	2杯当たり	0.6(0.5-0.8)

*1:表に示したコーヒー1日杯数の非飲用に対する危険度

*2:アルコール性肝硬変による入院

とを示唆するものである。

長野県中部公衆医学研究所が実施した住民健診と職域健診の受診者を対象とした研究においても、コーヒー飲用とアルコール性肝障害の予防的関連性が確認された⁸⁾。また、その後の約7000人からなる自衛官の研究でも同じような結果が得られた¹³⁾。緑茶もカフェインの主要摂取源であるが、緑茶とγ-GTPとの関係はみられていない。カフェイン以外のコーヒー成分がγ-GTP低下作用を有していると考えられる。

肝障害が進むとAST(GOT)やALT(GPT)の血液検査値も高くなる。コーヒー飲用杯数が多い人では、ASTやALTの検査値も低いことがイタリア、日本および米国の研究で報告されている。ちなみに、肝障害の指標としてはASTよりALTのほうがより有用とされている。

コーヒーと肝硬変

長期にわたる大量飲酒は肝硬変の原因であるが、米国とイタリアの五つの研究でコーヒーが肝硬変に予防的であることが観察されている(表2)。米国の医療保険加入者を対象にした大規模コホート研究では、コーヒー摂取量が多い者ほどアルコール性肝硬変による

入院の危険度、およびアルコール性肝硬変による死亡危険度が低いことが指摘されている。非飲酒者に比べ毎日6杯(アルコール量60~90ml)以上飲酒している者のアルコール性肝硬変による入院の危険度は、コーヒーを飲まない人で84倍も高率であったが、コーヒーを毎日飲んでいる人では16倍程度であった。イタリアの症例対照研究でも、コーヒーがアルコールと関連した肝硬変危険度の高まりを抑制することが報告されている。

これら二つの研究は、アルコール性肝硬変に対してとくに予防的であることが示されているが、別の研究では、アルコールと関係しない肝硬変(B型あるいはC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変)についても予防的であると指摘されている。

コーヒーと肝臓がん予防

コーヒーが肝臓がんに予防的であることは、2002年にイタリアとギリシャの症例対照研究ではじめて報告された(表3)。これら二つの研究をまとめた結果では、コーヒー非飲用者に対する1日3杯以上飲用者の危険度は0.7(95%信頼区間0.5-1.0)と報告されている。05年には、イタリアで別の症例対照研究とわが国で二つのコホート研究の結果が報告

表3 コーヒー飲用と肝臓がん

国（報告年）	調査方法	対象人数	1日杯数	相対危険度*1 (95%信頼区間)
ギリシャ(2002) ²⁰⁾	症例対照研究	症例333名 対照360名	≧3	0.6 (0.4-1.1)
イタリア(2002) ²⁰⁾	症例対照研究	症例501名 対照1,552名	≧3	0.5 (0.4-0.7)
イタリア(2005) ²¹⁾	症例対照研究	症例250名 対照500名	≧5	0.3 (0.1-0.7)
日本(2005) ²²⁾	コホート研究	男女約9万(肝がんり患334例)	≧5	0.24 (0.08-0.77)
日本(2005) ²³⁾	コホート研究	男女約6万(肝がんり患117例)	≧1	0.58 (0.36-0.96)

*1: 表に示したコーヒー1日杯数の非飲用に対する危険度

されたが、いずれもコーヒーの肝臓がん予防効果を示す結果である（表3，別稿の厚生労働省研究班の研究ならびに東北大の調査による「コーヒーと肝臓がんの疫学」を参照）。これら五つの研究のいずれも、コーヒー摂取量が多い人ほど肝臓がん危険度がより低くなっている。また、二つの研究ではアルコール摂取量が多い人、B型肝炎ウイルス感染者、C型肝炎ウイルス感染者でも、コーヒー飲用により肝臓がん危険度の一様な低下が観察されている。

コーヒーと胆石症

カフェインには、胆汁のコレステロール結晶化を抑制する作用や胆汁量の増加作用などが知られており、コーヒーによる胆石形成の予防効果が期待される。米国の大規模なコホート研究（胆石症例1万81例）では、コーヒーあるいはカフェイン摂取と関連した胆石症リスクの大幅な低下が観察されている²⁴⁾。脱カフェインのデカフェコーヒーや紅茶ではこのような関係はみられていないので、カフェインが胆石症に予防的であると指摘されている。

レギュラー・コーヒー非飲用に対する1日1杯以下、2～3杯および4杯以上の胆石症

の危険度はそれぞれ0.87（95%信頼区間0.75-1.00）、0.79（0.67-0.94）および0.67（0.53-0.84）であった。しかし、コーヒーと胆石との予防的関連には否定的な研究も多い。自衛官の研究では、超音波検査にもとづいてコーヒーと胆石との関係が検討されているが、コーヒー1日杯数が多い人で胆石症危険度の低下は観察されていない²⁵⁾。コーヒーが胆石症に予防的であると結論するには、もっと疫学的知見が必要である。

*

コーヒー飲用者では肝機能血液検査値が非飲用者に比べて良好であること、肝硬変に予防的であることがわかってきた。肝臓のさまざまな病気にコーヒーが予防的であることから、コーヒーの肝臓保護作用は確実に考えられる。γ-GTP や肝硬変の一部の研究ではコーヒーがアルコールによる肝障害にとくに予防的であると指摘されているが、肝炎ウイルスに起因する肝硬変や肝がんに対しても予防的であることから、コーヒーは肝臓に全般的によいと思われる。コーヒーが胆石にも予防的であるとの報告があるが、このことはまだ確かでない。

<文 献>

- 1) Arnesen E, Huseby NE, Brenn T et al : The Tromso Heart Study: Distribution of, and determinants for, gamma-glutamyltransferase in a free-living population. *Scand J Clin Lab Invest* 46 : 63-70, 1986
- 2) Nilssen O, Forde OH, Brenn T : The Tromso Heart Study: Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 132 : 318-326, 1990
- 3) Casiglia E, Spolaore P, Ginocchio G et al : Unexpected effects of coffee consumption on liver enzymes. *Eur J Epidemiol* 9 : 293-297, 1993
- 4) Nilssen O, Forde OH : Seven-year longitudinal population study of change in gamma-glutamyltransferase: The Tromso Heart Study. *Am J Epidemiol* 139 : 787-792, 1994
- 5) Kono S, Shinci K, Imanishi K et al : Coffee and serum gamma-glutamyltransferase: A study of self-defense officials in Japan. *Am J Epidemiol* 139 : 723-727, 1994
- 6) Sharp DS, Benowitz NL : Re: "Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis" and "coffee and gamma-glutamyltransferase: A study of self-defense officials in Japan." *Am J Epidemiol* 141 : 480-481, 1995
- 7) Poikolainen K, Vartiainen E : Determinants of gamma-glutamyltransferase: Positive interaction with alcohol and body mass index, negative association with coffee. *Am J Epidemiol* 146 : 1019-1024, 1997
- 8) Tanaka K, Tokunaga S, Kono S et al : Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. *Int J Epidemiol* 27 : 438-443, 1998
- 9) Honjo S, Kono S, Coleman MP et al : Coffee drinking and serum gamma-glutamyltransferase: An extended study of self-defense officials in Japan. *Ann Epidemiol* 9 : 325-331, 1999
- 10) Nakanishi N, Nakamura K, Nakajima K et al : Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase: A study of middle-aged Japanese men. *Eur J Epidemiol* 16 : 419-423, 2000
- 11) Nakanishi N, Nakamura K, Suzuki K et al : Lifestyle and the development of increased serum gamma-glutamyltransferase in middle-aged Japanese men. *Scand J Clin Lab Invest* 60 : 429-438, 2000
- 12) Nakanishi N, Nakamura K, Suzuki K et al : Effects of coffee consumption against the development of liver dysfunction: a 4-year follow-up study of middle-aged Japanese male office workers. *Ind Health* 38 : 99-102, 2000
- 13) Honjo S, Kono S, Coleman MP et al : Coffee consumption and serum aminotransferases in middle-aged Japanese men. *J Clin Epidemiol* 54 : 823-829, 2001
- 14) Ruhl CE, Everhart JE : Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 128 : 24-32, 2005
- 15) Klatsky AL, Armstrong MA : Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol* 136 : 1248-1257, 1992
- 16) Corrao GA, Lepore R, Torchio P et al : The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. *Eur J Epidemiol* 10 : 657-664, 1994
- 17) Corrao G, Zambon A, Bagnardi V et al : Coffee, caffeine, and the risk of liver cirrhosis. *Ann Epidemiol* 11 : 458-465, 2001
- 18) Gallus S, Tavani A, Negri E et al : Does coffee protect against liver cirrhosis? *Ann Epidemiol* 12 : 202-205, 2002
- 19) Tverdal A, Skurtveit S : Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. *Ann Epidemiol* 13 : 419-423, 2003
- 20) Gallus S, Bertuzzi M, Tavani A et al : Does coffee protect against hepatocellular carcinoma? *Br J Cancer* 87 : 956-959, 2002
- 21) Gelatti U, Covolo L, Franceschini M et al : Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: A case-control study. *J Hepatol* 42 : 528-534, 2005
- 22) Inoue M, Yoshimi I, Sobue T et al : Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: A prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 97 : 293-300, 2005
- 23) Shimazu T, Tsubono Y, Kuriyama S et al :

Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: Pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer* 116 : 150-154, 2005

24) Leitzmann MF, Willett WC, Rim EB et al : A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in

men. *JAMA* 281 : 2106-2112, 1999

25) Ishizuka H, Eguchi H, Oda T et al : Relation of coffee, green tea, and caffeine intake to gallstone disease in middle-aged Japanese men. *Eur J Epidemiol* 18 : 401-405, 2003

[この・すみのり／予防医学]

◎発展途上国で養成した医師を先進国が横取り

発展途上国と先進国との格差の一つは、医療サービスの充実度のちがいである。こうした事態に対処するために、発展途上諸国は医師、看護師、医療技師の養成に力を入れている。

ところが、発展途上国が大金を投じて育てた医師、医療従事者が一人前になると、金持ちの先進国がそっくりいただいて、自分の国で働かせているという。これは大問題であると、国際移住協会が最近出した報告で指摘している。

報告によると、アフリカから欧米に移住している医師、看護師などは、年間2万3000人にのぼっている。同協会の推定ではもし先進国が、これらの医師などを自国で養成したとすれば、一人当たり18万4000ドル（約2000万円）かかる。そしてこれまで先進国が、発展途上国で養成した医療従事者によって受けた恩恵を累計すれば、なんと5520億ドル（約60兆円）にもなるという。

一方発展途上国は、毎年、医師の養成のために5億ドル（550億円）を投じている。

同協会の会長代理ナジオロ・ナジアエ氏は、「先進国は、医師不足の穴埋めのために、発展途上国の医師を意図的に勧誘している。医師の流出は、とくにアフリカ諸国にとって心配の種で、非常に重大な問題になっている。たとえば、米国にはナイジェリア出身の医師が2万1000人いる。フランスではベナン（アフリカ西部の国）出身の医師が本国より多く働いている」と話している。

アフリカで働いている医師にしてみると、先進国から高給で誘われると、どうしても気持ちが動くという。

ナイジェリアのラゴスの病院で働いているジョン・アデボワレ医師は、「本国で働いても給料は低い。それに支払いも遅れがちだ。病院の施設もお粗末。そんな不満から、外国へ流れる同僚が多くなる。2004年にも優秀な外科医2人が外国へ行ってしまった。その後任はまだいない。看護師の流出もはげしい」と語っている。

[提供：ジャスネット社（ワシントン）]



コーヒーと耐糖能障害(IGT)

古野純典 九州大学大学院医学研究院予防学分野教授

肥満防止と運動が2型糖尿病の予防に重要な要因であるが、ごく最近、コーヒー飲用が2型糖尿病に予防的であることがわかってきた。コーヒーが2型糖尿病に予防的であることはオランダで2002年にはじめて報告された。その後のフィンランドと米国ピマ・インディアンのコホート研究では、コーヒーと糖尿病の予防的な関係ははっきりしなかったが、2004年にあいついで発表されたスウェーデン、フィンランドおよび米国における四つのコホート研究は、いずれもコーヒーが2型糖尿病の発症に予防的であることが示された(表1)。フィンランドにおける最初の研究では、糖尿病の薬剤処方を受けはじめた者を糖尿病の新規発症者としているので、糖尿病の確認が不十分であると思われる。また、ピマ・インディアンは糖尿病が多発すること有名な集団であり、コーヒーの影響を調べにくい集団であると思われる。

インスリン抵抗性を基盤とする2型糖尿病は、前糖尿病状態

である耐糖能障害が進展しておこるものである。したがって、コーヒーが耐糖能障害(IGT)に対しても予防的であるか否かは、コーヒーの糖尿病予防の機序を考えるうえで興味深いことである。

耐糖能は75g経口ブドウ糖負荷試験によって判定される。1985年のWHO診断基準では、ブドウ糖負荷試験の結果は耐糖能正常、耐糖能障害(IGT)および糖尿病の三つに分類されていたが、98年改訂版では糖尿病判定の空腹時血糖値が140mg/dl以上から126mg/dl以上に変更され、さらに空腹時血糖110~125mg/dlを空腹時血糖異常(IFG)として新たなカテゴリーがつくられた。

コーヒーと耐糖能との関係をみた研究は世界で三つだけである(表2)。スウェーデンの研究では1985年の診断基準が用いられているが、日本とフィンランドの研究では98年改訂版が使われている。しかし、三つの研究のいずれでもコーヒーが耐糖

能障害(IGT)に予防的であることが示されている。98年改訂版を用いた二つの研究では空腹時血糖異常(IFG)との関係ははっきりしない。

コーヒーは、食後高血糖を抑制することで耐糖能障害(IGT)に予防的であると考えられる。その結果として、糖尿病にも予防的であると思われる。日本の研究に男性自衛官を対象にした横断研究がある。

さまざまな集団において、コーヒーが2型糖尿病および耐糖能障害(IGT)に予防的であることが観察されていることは重要なことである。ほとんどすべての研究で、2型糖尿病発症と密接に関係している肥満と運動の影響が考慮されている。予防的であるコーヒーの成分は特定されていないが、コーヒーが耐糖能障害(IGT)および2型糖尿病に予防的であることはほぼまちがいないと考えられる。

[この・すみのり/予防医学]