

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

生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価

(H16-3 次がん-010)

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

津金 昌一郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター

分担研究者

辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科

若井 建志 愛知県がんセンター研究所

永田 知里 岐阜大学大学院医学研究科

溝上 哲也 九州大学大学院医学研究院

田中 恵太郎 佐賀大学医学部

平成18(2006)年4月

目次

I. 総括研究報告		
生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価 津金昌一郎	—————	1
II. 分担研究報告		
1. 生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価 津金 昌一郎	—————	9
2. 生活習慣改善による胃がん予防法の開発と評価 辻 一郎	—————	29
3. 生活習慣改善による肺がん予防法の開発と評価 若井 建志	—————	35
4. 生活習慣改善による乳がん予防法の開発と評価 永田 知里	—————	45
5. 生活習慣改善による大腸がん予防法の開発と評価 溝上 哲也	—————	61
6. 生活習慣改善による肝がん予防法の開発と評価 田中 恵太郎	—————	75
7. 付表 野菜・果物とがんと関連に関するサマリーテーブル (表 S-1-S-21)	—————	87
8. 引用文献リスト 野菜・果物とがんと関連に引用文献リスト	—————	111
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	—————	119
IV. 研究成果の刊行物・別刷	—————	121

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)
総括研究報告書

生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価

主任研究者 津金昌一郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 予防研究部 部長

研究要旨

共通基準を用いた野菜・果物摂取と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)との関連の強さに関する総括評価をおこなった結果、胃がんにおいて野菜との possible な負の関連、果物との probable な負の関連、大腸がんにおいて果物との possible な負の関連があると結論づけられた。その他の部位については、判定するには証拠が不十分であった。また、野菜・果物以外の食事関連項目として、全がんとBMI・緑茶との関連、胃がんとBMIとの関連、大腸がんとBMI・魚摂取との関連、肺がんとBMI・大豆製品摂取との関連、乳がんとBMI・大豆製品・脂肪・肉類摂取との関連、肝がんと大豆製品・コーヒー摂取との関連について、文献レビューを行い、エビデンステーブルを作成した。

共通カテゴリーを用いた飲酒とがんとの関連に関するメタ・アナリシスでは、男性で、エタノール量で69g/day以上の飲酒の場合にNon-drinkersと比較して全がんのリスクが約1.3-1.4倍上昇し、大腸がんについては、エタノール量23g/day以上で有意にリスクが上昇し、Non-drinkersと比較してエタノール量92g/day以上の多量飲酒によるリスクは2倍上昇すると推定された。直腸がんより結腸がんで飲酒との関連が強かった。一方、女性における関連は明確ではなかった。

職域集団、地域集団、高危険集団などにおいて、がん予防をめざした介入研究を開始・進捗させた。野菜・果物の高摂取と減塩に関する食事指導により、これらの食品の摂取が変化し、その結果血圧降下という健康によい副次的効果をもたらした。大腸がん予防をめざした食生活及び運動習慣に関する職域介入研究では、4ヶ月後、介入群で運動量が増加する傾向を認めたが、12ヶ月後の評価において介入の効果は明らかでなかった。

これらの結果は、本研究班において開設したホームページ(http://epi.ncc.go.jp/can_prev/)で公開し、広く国民に還元した。

分担研究者

辻 一郎・東北大学大学院医学系研究科 教授
若井建志・愛知県がんセンター研究所 室長
永田知里・岐阜大学大学院医学研究科 教授
溝上哲也・九州大学大学院医学研究院 助教授
田中恵太郎・佐賀大学医学部 教授

研究協力者

井上真奈美・国立がんセンターがん予防・検診研究センター 室長
笹月 静・国立がんセンターがん予防・検診研究センター 研究員
島津 太一・東北大学大学院公衆衛生学分野
ムニラ アクタル・東北大学大学院公衆衛生学分野
佐藤 ゆき・東北大学大学院公衆衛生学分野
西野善一・宮城県立がんセンター研究所疫学部
上席主任研究員

A. 研究目的

わが国では既に、がんを中心とした生活習慣病が疾病構造の中心であり、日常の生活習慣を改善することによる予防の重要性が強く認識されている。欧米では、これまでに、既存の専門誌論文から得られた科学的証拠にもとづくがん予防のための勧告が種々の機関から出されているが、このような勧告では、もとなつた科学的証拠の大部分を、日本人以外、特に欧米人を対象とした集団から得られた結果に依存しており、必ずしもすべての勧告が、現代の平均的な日本人に適用できるわけではない。一方、わが国では、いくつかの指針が示されている程度であり、これらについても、必ずしも日本人集団を対象とした研究から得られた証拠にもとづいているわけではない。したがって、日本人集団を対象とした研究から得られた科学的証拠の蓄積と、それらを根拠にした、日本人にとって効果的ながん予防方法の開発が急務である。本研究は、日本人ががんを予防するためにお

こなうべき適切な生活習慣を、科学的証拠に基づいて提示するとともに、それを達成するための具体的な方法を開発することを目的とする。最終的には、ここで示されたがん予防法を用いた生活習慣改善により、わが国のがん罹患率の減少をめざす。

この目的を達成するために、今年度は、昨年度に収集した全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)と野菜・果物摂取との関連に関する疫学研究のエビデンスを要約して、本研究班による共通基準によりその関連性の強さを客観的に評価・判定する。また、その他の食習慣やその関連項目と前述の各がんとの関連についても文献的にレビューしエビデンステーブルを作成する。

また、わが国の4つの現行大規模コホート集団を用いて、共通のカテゴリーによる飲酒量ごとのリスクをメタ・アナリシスにより求め、飲酒量による日本人の全がん及び大腸がんリスクの量的評価を行う。

同時に、がん予防をめざした生活習慣改善の具体的方法を開発評価するための介入研究として、職域集団、地域集団、高危険集団などにおける介入研究、あるいはその予備的研究を開始・進捗させる。

B. 研究方法

I. 共通基準を用いた野菜・果物摂取と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)との関連の強さに関する総括評価

昨年度に、米国国立図書館のデータベース PubMed を用いて、1) 野菜・果物摂取を要因、全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)の罹患または死亡を結果として分析した疫学研究、2) 日本に住んでいる日本人を対象にした研究、の各条件を満たす文献を検索し、これを、要因ごとにエビデンステーブルに要約した。本年度は、これをもとに、これらの文献を要約する共通基準として、統計学的有意性も考慮した関連の強さを、**Strong**:0.5 未満または 2.0 より大(統計学的に有意); **Moderate**:1) 0.5 未満または 2.0 より大(統計学的有意性なし)、または、2)

1.5 より大きく 2 以下(統計学的に有意)、または、3) 0.5 以上 0.67 未満(統計学的に有意); **Weak**: 1) 1.5 より大きく 2 以下(統計学的有意性なし)、または、2) 0.5 以上 0.67 未満(統計学的有意性なし)、または、3) 0.67 以上 1.5 以下(統計学的に有意); **No association**: 0.67 以上 1.5 以下(統計学的有意性なし)の4つに分類した。これを用いて、野菜及び果物の最小摂取群と比較した場合の最大摂取群のリスクの強さを文献ごとに要約し、さらに、科学的根拠としての信頼性について、研究班のメンバーによる総合的な判断によって **convincing**、**probable**、**possible**、**insufficient** の4段階で評価し、最終判定した。(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。

II. その他の食習慣及び関連項目と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)との関連に関する疫学的知見のレビュー

米国国立図書館のデータベース PubMed を用いて、1) その他の食習慣及び BMI 等の食習慣関連項目を要因、全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)の罹患または死亡を結果として分析した疫学研究、2) 日本に住んでいる日本人を対象にした研究、の各条件を満たす文献を検索し、これを、要因ごとにエビデンステーブルに要約した。なお、これまでに検討されている要因の傾向が部位毎に異なるため、レビューの対象とする要因については、各部位における報告数の比較的多いものとした。(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。

III. 飲酒とがんとの関連に関するメタ・アナリシス

全がん、大腸がん飲酒との関連について既に論文文化されていることを条件に、厚生労働省研究班による多目的コホート研究(JPHC)、文部科学省研究班による大規模コホート研究(JACC)、宮城コホート、

高山コホートのわが国における4つの大規模コホート集団において、論文化されたものと同じデータベースを用いて共通の飲酒量カテゴリー(Non-drinkers (可能な集団ではさらに Never-drinkers 及び Ex-drinkers に分類)、Occasional drinkers (<once/week)、Current drinkers (エタノール量 <23g/day, 23-45.9g/day, 46-68.9g/day, 69-91.9g/day, ≥92g/day))における Non-drinkers を1とした飲酒量毎の全がん及び大腸がん(結腸がん、直腸がん)の相対危険度を求めた。各集団から算出された相対危険度及び95%信頼区間を用いてメタ・アナリシスを行い、飲酒と全がん及び大腸がんとの関連の強さの代表値を量的に推定した。(倫理面での配慮)

(倫理面での配慮)

この研究方法は、既に論文に報告されたデータに基づいた2次的集計データを解析対象としており、倫理面での問題はない。

IV. 生活習慣改善の具体的方法を開発評価するための介入研究

1. 胃がんの高危険地域において、栄養士による野菜・果物の高摂取と減塩に関する食事指導介入を行った。1998年4月に、参加者を無作為に2群に分類し、半数を前期指導群として1年目に1年間の指導(介入)を、半数を後期指導群として2年目に1年間の指導(介入)を実施した。そのデータを用いて、介入が血圧値に影響を与えるか否かを評価した。

(倫理面での配慮)

参加者には口頭及び書面によって研究計画を説明し、文書での同意を得ている。また、追跡調査についても、健診結果の利用に関する同意を含めて、改めて署名にて同意を得ている。

2. 実験研究からがん予防の可能性が示唆されているメラトニンを多く含むことが知られている野菜を多く摂取することにより、実際、尿中のメラトニン代謝物が増加するのかを調べるため、介入研究をおこなった。一般女性97名を対象に、2ヶ月間メラトニン含有野菜を摂取する群とこれらの摂取を避けてもらうコントロール群に無作為割付した。

(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。

3. 職域集団から参加者を募り、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、大腸がん予防を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。参加者に対し、4ヶ月後と1年後に追跡調査を行い、行動変容を評価した。

(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

I. 共通基準を用いた野菜・果物摂取と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)との関連の強さに関する総括評価(付表 S-1-S-21)

野菜・果物摂取と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)との関連の強さについて、サマリーテーブルに示した(付表 S-1-S-21)。これをもとにおこなった最終判定では(表 1)、胃がんにおいて野菜

との possible な負の関連、果物との probable な負の関連、大腸がんにおいて果物との possible な負の関連があると結論づけられた。その他の部位については、判定するには証拠が不十分であった。

II. その他の食習慣及び関連項目と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝)との関連に関する疫学的知見のレビュー

野菜・果物以外の食事関連項目としては(表 2)、全がんと BMI・緑茶との関連、胃がんと BMI との関連、大腸がんと BMI・魚摂取との関連、肺がんと BMI・大豆製品摂取との関連、乳がんと BMI・大豆製品・脂肪・肉類摂取との関連、肝がんと大豆製品・コーヒー摂取との関連について、文献レビューを行い、エビデンステーブルを作成した。

III. 飲酒とがんとの関連に関するメタ・アナリシス

男性における飲酒と全がんとの関連については、全年齢を対象とした場合も 40-59 歳に限った場合も、エタノール量で 69g/day 以上の飲酒の場合にリスクが約 1.3-1.4 倍の上昇がみられた。Non-drinkers を Never-drinkers と Ex-drinkers を分けた場合、Ex-drinkers でリスクの上昇傾向が見られ、また、飲酒量が増えた場合のリスクの上昇がより明確になる傾向があった。40-59 歳に限った場合の Never-drinkers に対するエタノール量 92g/day 以上の多量飲酒によ

表 1 野菜・果物とがんとの負の関連についてのまとめ

部位	野菜			果物		
	研究数		判定	研究数		判定
	コホート	ケース コントロール		コホート	ケース コントロール	
全がん	2	0	Insufficient	1	0	Insufficient
胃がん	9	9	Possible (漬け物以外)	8	8	Probable
大腸がん 結腸がん 直腸がん	8	10	Insufficient	5	11	Insufficient
肺がん	6	3	Insufficient	5	3	Possible
乳がん	3	3	Insufficient	1	2	Insufficient
肝がん	2	1	Insufficient	1	0	Insufficient

表2 その他の食習慣関連項目とがんととの関連についてのまとめ

部位	レビュー対象項目 (●:対象)とその報告数(CH:コホート、CC:ケース・コントロール)					
	BMI	大豆製品	脂肪・肉類	魚	コーヒー	お茶
全がん	●CH3, CC0					●CH2, CC0
胃がん	●CH1, CC1					
大腸がん 結腸がん 直腸がん	●CH4, CC1			●CH3, CC11		
肺がん	●CH1, CC1	●CH4, CC3				
乳がん	●CH3, CC13	●CH3, CC4	●CH2, CC3			
肝がん		●CH1, CC2			●CH3, CC2	

るリスクは 2 倍 (統計学的に有意) となった。また、男性における飲酒と大腸がんとの関連については、全がんと比較してより少量 (エタノール量 23g/day 以上) で有意な関連が見られた。特に年齢を 40-64 歳に限定した場合、また Non-drinkers を Never-drinkers と Ex-drinkers を分けた場合、リスクの増加傾向がより明確であった。Non-drinkers あるいは Never-drinkers に対するエタノール量 92g/day 以上の多量飲酒によるリスクは 2 倍となった。さらに結腸がんと直腸がんに分けると、結腸がんでよりリスクの高い傾向が見られた。

一方、女性における、飲酒と全がん及び大腸がんとの関連は明確ではなかった。

IV. 生活習慣改善の具体的方法を開発評価するための介入研究

1. 胃がんの高危険地域に実施した栄養士による食事指導により、対照群と比較して介入 (食事指導) 群では、食事からのナトリウムの摂取量および尿中へのナトリウムの排泄量が減少し、食事からのカロテンおよびビタミン C 摂取量は介入群で対照群と比較して有意に上昇した。血圧については介入群において収縮期血圧が平均 2.7mmHg 減少したのに対し、対照群では大きな変化がなく、この変化の両群での差は統計学的に有意であった。また、ベースライン時に高血圧であった人に限っても有意であった。

2. メラトニン高含有野菜摂取介入研究については、介入期間を終え、現在、尿中メラトニン代謝物の測定、食事記録からの各種栄養素、食品摂取量の推

定をおこなっている。

3. 大腸がん予防をめざした介入研究では、研究開始前、介入群の運動習慣が低い傾向であることを除き、両群ほぼ同様であった。野菜・果物の摂取量は両群ともベースライン時から 12 ヶ月後の変化はほとんどみられなかった。乳製品は対照群でやや増加する傾向を認めたが (P<0.1)、群間の差は統計的に有意ではなかった。カルシウムの変化はわずかであった。運動については、4 ヶ月後及び 12 ヶ月後に介入群で増加する傾向を認めたが (4 ヶ月後の運動量の変化: P<0.1)、対照群との差は統計的に有意でなかった。

D. 考察

I. 共通基準を用いた野菜・果物摂取と全がん及び主要部位がん (胃・大腸・肺・乳・肝) との関連の強さに関する総括評価

野菜・果物摂取と全がん及び主要部位がん (胃・大腸・肺・乳・肝) との関連については、喫煙・飲酒と比較して文献が少なく、評価カテゴリーが文献によって異なることから、要約は容易ではなかった。

II. その他の食習慣及び関連項目と全がん及び主要部位がん (胃・大腸・肺・乳・肝) との関連に関する疫学的知見のレビュー

野菜・果物以外の食習慣関連項目については、部

位によって報告項目や報告数が異なるため、部位比較しにくい。さらに野菜・果物と同様に文献が少ないものが多く、評価カテゴリーが文献によって異なることから、評価・判定しにくいのが現状である。今後、BMI など、数値化の可能な項目については、共通カテゴリーを用いたメタ・アナリシスが有用であると考えられる。

III. 飲酒とがんとの関連に関するメタ・アナリシス

飲酒量カテゴリーを統一することにより、日本人における飲酒と全がん及び大腸がんとの関連がより明確に示された。Non-drinkers から Ex-drinkers を除外することにより飲酒量ごとの全がんリスクはより明確となったが、大腸がんリスクについては、Ex-drinkers を除外することによるリスクの差異は見られなかった。これには全がん、肝がんなど全がん病変の進行により飲酒をやめる者が多いために、Non-drinkers に Ex-drinkers が含まれた場合、リスクの上昇が過小評価されているためと考えられる。また、各集団の均質性は概ね保持されていたが、結腸や直腸と部位を絞りこんだ場合に各集団の結果の均質性がより高くなり、各集団間のばらつきは少ないものと考えられた。

IV. 生活習慣改善の具体的方法を開発評価するための介入研究

胃がんの高危険地域における食事介入では、欧米の他の先行研究ほど強い介入を行ったわけではないが、血圧の変化はより大きく、効果的に収縮期血圧の減少効果が得られた。

メラトニン高含有野菜摂取介入研究では、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。これまで測定された野菜から特にメラトニンの多い野菜を選択したが、野菜の両グループでのメラトニン摂取量の差は小さいかもしれない。

大腸がん予防をめざした介入研究では、生活習慣への介入によって対照群と比較し明らかな行動変容は認めなかった。その理由として、健康な男性勤労者であるという対象集団の特性、介入の方法、特

に運動などにみられる個人間での意識の差による目標設定の困難さが挙げられ、これらの改善が必要と考えられた。

E. 結論

野菜・果物摂取とがんとの関連については、胃がんにおいて野菜との possible な負の関連、果物との probable な負の関連、大腸がんにおいて果物との possible な負の関連があると結論づけられた。その他の部位については、判定するには証拠が不十分であった。野菜・果物以外の食事関連項目として、全がんと BMI との関連、胃がんと BMI との関連、大腸がんと BMI・魚摂取との関連、肺がんと BMI・大豆製品摂取との関連、乳がんと BMI・大豆製品・脂肪・肉類摂取との関連、肝がんと大豆製品・コーヒー摂取との関連について、文献レビューを行い、エビデンステーブルを作成した。

共通カテゴリーを用いた飲酒とがんとの関連に関するメタ・アナリシスでは、男性において、エタノール量で 69g/day 以上の飲酒の場合に Non-drinkers と比較して全がんのリスクが約 1.3-1.4 倍上昇すると推定された。また、大腸がんについては、エタノール量 23g/day 以上で有意にリスクが上昇し Non-drinkers あるいは Never-drinkers に比較してエタノール量 92g/day 以上の多量飲酒によるリスクは 2 倍上昇すると推定された。結腸がんの方が直腸がんより飲酒との関連が強いと予想される。一方、女性における関連は明確ではなかった。

野菜・果物の高摂取と減塩の食事指導により、これらの食品の摂取が変化し、その結果として血圧降下という健康によい副次的効果をもたらすことが示された。大腸がん予防をめざした食生活及び運動習慣に関する職域介入研究では、4 月後介入群で運動量が増加する傾向を認めたが、12 ヶ月後の評価では介入の効果は明らかでなかった。

これらの結果については、本研究班において開設したホームページ (http://epi.ncc.go.jp/can_prev/) で公開し、国民への還元を図る。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Inoue M, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsugane S. Evaluation based on systematic review of epidemiological evidence among Japanese populations: tobacco smoking and total cancer risk. *Jpn J Clin Oncol* 35: 404-411, 2005.
- 2) Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Tsugane S, et al. Tobacco smoking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 36: 25-39, 2006.
- 3) Wakai K, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Nagata C, Tsugane S, et al. Tobacco Smoking and Lung Cancer Risk: an Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiological Evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol* 2006 (in press)
- 4) Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Tsugane S, et al. Tobacco smoking and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006 (in press)
- 5) Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S. Cigarette smoking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among Japanese. *Jpn J Clin Oncol* 2006 (in press)
- 6) Sasazuki S, Tsugane S, et al. Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 60: 9-17, 2006.
- 7) Takahashi Y, Tsugane S, et al. Blood pressure change in a free-living population-based dietary modification study in Japan. *J Hypertension* 24: 451-458, 2006.
- 8) Inoue M, Tsugane S, et al. Public awareness of risk factors for cancer among the Japanese general population: a population-based survey. *BMC Public Health* 6: 2, 2006.
- 9) Hanaoka T, Tsugane S, et al. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. *Int J Cancer* 114: 317-322, 2005.
- 10) Inoue M, Tsugane S. Impact of alcohol drinking on total cancer risk: data from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Br J Cancer* 92: 182-187, 2005.
- 11) Inoue M, Tsugane S, 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.
- 12) Kim MK, Tsugane S, et al. Dietary patterns and subsequent colorectal cancer risk by subsite: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 115: 790-798, 2005.
- 13) Liu Y, Tsugane S, et al. Reproductive factors, hormone use and the risk of lung cancer among middle-aged never-smoking Japanese women: A large-scale population-based cohort study. *Int J Cancer* 117: 662-666, 2005.
- 14) Tsubono Y, Tsugane S, et al. No association between fruit or vegetable consumption and the risk of colorectal cancer in Japan. *Br J Cancer* 92: 1782-1784, 2005.
- 15) Otani T, Tsugane S, et al. Body mass index, body height and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer Causes Control* 16:

839-850, 2005.

- 16) Kobayashi M, Tsugane S, et al. 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine (PhIP) level in human hair as biomarkers for dietary grilled/stir-fried meat and fish intake. *Mutat Res* 588: 136-142, 2005.
- 17) Otani T, Tsugane S, et al. Folate, vitamin b(6), vitamin b(12), and vitamin b(2) intake, genetic polymorphisms of related enzymes, and risk of colorectal cancer in a hospital-based case-control study in Japan. *Nutr Cancer* 53: 42-50, 2005.
- 18) Nakaya N, Tsuji I, et al. Alcohol consumption and the risk of cancer in Japanese men: the Miyagi cohort study. *Eur J Cancer Prev* 14: 169-174, 2005.
- 19) Sato Y, Tsuji I, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of colorectal cancer in Japan: The Miyagi Cohort Study. *Public Health Nutr* 8: 309-314, 2005.
- 20) Suzuki Y, Tsuji I, et al. Green tea and the risk of colorectal cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *J Epidemiol* 15: 118-124, 2005.
- 21) Shimazu T, Tsuji I, 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.
- 22) Nagata C, et al. Association of vegetable intake with urinary 6-sulfatoxymelatonin level. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 1333-1335, 2005.
- 23) Mizoue T, et al. Leanness, smoking, and enhanced oxidative DNA damage. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 582-585, 2006.
- 24) Sakamoto T, Tanaka K, et al. Influence of alcohol consumption and gene polymorphisms of ADH2 and ALDH2 on hepatocellular carcinoma in a Japanese population. *Int J Cancer* 118: 1501-1507, 2006.

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がん予防法の開発と評価

分担研究者 津金昌一郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 予防研究部 部長

研究要旨

野菜・果物、緑茶の摂取および BMI と全がんと関連について日本における疫学的知見をまとめた。いずれについても全がんと関連を評価した研究数は少なく、評価が困難であった。

過去の文献レビューにより飲酒との関連が *convincing* 及び *probable* である全がん及び大腸がんについて、わが国の大規模コホート集団を用いて、共通のカテゴリーによる飲酒量ごとのリスクを、メタ・アナリシスにより求め、飲酒量によるリスクの量的評価を行った。その結果、男性において、エタノール量で 69g/day 以上の飲酒の場合に Non-drinkers と比較して全がんのリスクが約 1.3-1.4 倍、大腸がんについては、23g/day 以上で有意にリスクが上昇し 92g/day 以上の多量飲酒によるリスクは 2 倍となり、結腸がんの方が直腸がんより関連の強い傾向が見られたが、女性における関連は明確でなかった。

胃がん予防をめざした食事指導が他の健康に及ぼす影響について評価することを目的として、胃がん高危険地域集団において、野菜・果物の高摂取と減塩に関する食事指導の介入を行ったデータを分析した。これらの食品の摂取が変化した結果として、血圧が少することが示された。胃がん予防を目的とした食事指導は、一般人を対象とした血圧降下という健康によい副次的な効果をもたらした。

研究協力者

井上真奈美・国立がんセンターがん予防・検診研究センター 室長
笹月 静・国立がんセンターがん予防・検診研究センター 研究員

づいて提示し、それをもとに、適切な生活習慣を達成するための具体的な方法を提示することである。昨年度に収集した野菜・果物の摂取と全がんと関連に関する疫学研究について、本研究班による共通基準によりその関連性の強さを客観的に評価した。また、緑茶の摂取および肥満度(BMI)については新たにエビデンスを収集し、わが国におけるがん全体の予防に貢献することを目指す。

I. 日本人における野菜・果物、緑茶の摂取および肥満度(BMI)と全がんに関する疫学研究のレビュー

A. 研究目的

本研究の目的は、日本人ががんを予防するためにおこなうべき適切な生活習慣を、科学的証拠に基

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。検索の際には、1) 全がんと野菜・果物、緑茶の摂取、および肥満度に関する研

究、2) 日本に住んでいる日本人を対象にした研究を条件とした。なお、同一の対象者を含む研究では更新された最新のもののみを採用し、また、男女別に解析結果が示されている場合は、それぞれを一つの研究結果としてカウントした。

(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(付表 S-1)

2 つのコホート研究で緑黄色野菜と全がん死亡との関連が検討されている。うち1つは男女別に検討しているがいずれにおいても弱い負の関連を示している。他方の研究では関連性なしという結果であった。また、該当する症例・対照研究はなかった。

2) 果物(付表 S-2)

1 つのコホート研究で果物(Total fruit)と全がん死亡との関連が検討されている。1)野菜の項で関連性が見られなかった研究であるが、果物については弱い負の関連が認められた。また、該当する症例・対照研究はなかった。

3) 緑茶(表 1)

2 つのコホート研究で緑茶と全がん罹患との関連が検討されている。うち1つは1日10杯以上の緑茶飲用で有意なリスクの減少を示した。この関連は男女別にみると、女性では有意性が保たれたが、男性では有意でなくなった。他方の研究では有意な関連はみられなかった。また、該当する症例・対照研究はなかった。

4) 肥満度(BMI)(表 2)

3 つのコホート研究で BMI と全がん罹患または死亡との関連を検討している。うちひとつの研究では有意な関連は見られなかった。他の 2 つのうち、1つの研究では BMI 23.0-24.9 を基準とした場合、男性で

は BMI 21.0 未満の群で罹患・死亡とも有意なリスクの上昇が見られた。女性では罹患については関連が見られなかったものの、死亡について BMI 18.0 未満で有意なリスクの上昇が見られた。もう一方の研究では BMI 18.5-24.9 を基準としているが女性で BMI 27.5 以上の群で有意なリスク上昇が見られた。男性では有意な関連が見られなかった。また、該当する症例・対照研究はなかった。

D. 考察

野菜・果物と全がんについての研究は 2 つ(果物は 1 つ)にとどまり、現時点で関連を評価するのは困難である。今後更なる研究の蓄積が待たれる。個別のがんについて近年、欧米も含めて野菜・果物との関連がないとされる結果も出てきているが野菜・果物(特に Total vegetables)の把握は非常に困難であるという問題がある。結果の解釈には妥当性を考慮する姿勢も必要となろう。

緑茶と全がんについても研究数は 2 つにとどまった。動物実験に比較して疫学研究の結果は不一致で、湯飲みの大きさ、茶葉の種類、量、抽出温度などのちがいによるカテキン濃度の違いが緑茶摂取における誤分類を生む可能性があることがしばしば問題にされる。更なる研究の蓄積と正確な緑茶把握のための工夫が必要であろう。

BMI と全がんについては関連ありとした 2 つの研究の結果は男女ともに痩せをリスクとするものと、女性において肥満をリスクとするものとに分かれた。両研究は基準とする BMI の範囲が異なっており、単純には比較できないため、JPHC 研究、JACC 研究、宮城コホート、高山コホートの 4 つのコホート研究について基準カテゴリーを統一して再解析を行い、メタ・アナリシスを行う予定である。

E. 結論

野菜・果物、緑茶の摂取および BMI と全がんとの関連について日本における疫学的知見をまとめた。いずれについても全がんについての研究数は少なく、なかには評価することが困難なものもあった。しかし

ながら、がんを全体として捉えることはがん予防対策の策定に非常に重要な視点であり、今後の更なる研究の蓄積が待たれる。

II. 飲酒とがんと関連に関するメタ・アナリシス

A. 研究目的

わが国における飲酒とがんと関連に関する疫学研究のレビューにより、飲酒との関連について全がん及び肝がんは **convincing**、大腸がんは **probable** と判定したが、各研究により飲酒量カテゴリーが異なるため、文献から引用したデータによるメタ・アナリシスが困難であった。このため、これらのがんについて、わが国における現行の大規模コホート集団を用いて、共通のカテゴリーによる飲酒量ごとのリスクを、メタ・アナリシスにより求め、飲酒量によるリスクの量的評価を行った。なお、肝がんについては、飲酒との関連について既に論文化している集団がないことから、今回の解析対象からは除外した。

B. 研究方法

全がん、大腸がんと飲酒との関連について既に論文化されていることを条件に、厚生労働省研究班による多目的コホート研究 (JPHC)、文部科学省研究班による大規模コホート研究 (JACC)、宮城コホート、高山コホートのわが国における4つの大規模コホート集団から、論文化されたものと同じデータベースを用いて共通の飲酒量カテゴリー (Non-drinkers、Occasional drinkers (<once/week)、Current drinkers (エタノール量 <23g/day, 23-45.9g/day, 46-68.9g/day, 69-91.9g/day, ≥92g/day)) における Non-drinkers を 1 とした飲酒量毎の全がん及び大腸がんの相対危険度を求めた。解析は男女別に行い、また大腸がんについては大腸全体及び結腸、直腸を分けた解析を行った。また、各集団の対象年齢が異なることから、全がんについては、全年齢及び 40-59 歳、大腸がんについては全年齢及び 40-64 歳について解析を行った。さらに、JPHC のコホート II 群、JACC、宮城コホ

ートについては、Non-drinkers をさらに Never-drinkers と Ex-drinkers に分け、Never-drinkers を 1 とした場合の各飲酒量における相対危険度を求めた。解析は Cox 比例ハザードモデルにより行い、相対危険度は、年齢及び地域 (該当集団のみ) のみを調整した場合と、各集団についてできる限りの交絡因子を調整した場合について算出した。

各集団から算出された相対危険度及び 95%信頼区間を用いてメタ・アナリシスを行い、飲酒と全がん及び大腸がんとの関連の強さの代表値を量的に推定した。解析には Variance-based Method を用いた。

(倫理面での配慮)

この研究方法は、既に論文に報告されたデータに基づいた2次の集計データを解析対象としており、倫理面での問題はない。

C. 結果

男性

飲酒と全がんと関連について (表 3-1) : 全年齢を対象とした場合も 40-59 歳に限った場合も、エタノール量で 69g/day 以上の飲酒の場合にリスクが約 1.3-1.4 倍の上昇がみられた。Non-drinkers を Never-drinkers と Ex-drinkers を分けた場合、Ex-drinkers でリスクの上昇傾向が見られ、また、飲酒量が増えた場合のリスクの上昇がより明確になる傾向があった。40-59 歳に限った場合の Never-drinkers に対するエタノール量 92g/day 以上の多量飲酒によるリスクは 2 倍 (統計学的に有意) となった。

飲酒と大腸がんと関連について (表 4-1) : 大腸がんについては、全がんと比較してより少量 (エタノール量 23g/day 以上) で有意な関連が見られた。特に年齢を 40-64 歳に限定した場合、また Non-drinkers を Never-drinkers と Ex-drinkers を分けた場合、リスクの増加傾向がより明確であった。Non-drinkers あるいは Never-drinkers に対するエタノール量 92g/day 以上の多量飲酒によるリスクは 2 倍 (統計学的に有意) となった。さらに結腸がんと直腸がんに分ける (表 5-1、表 6-1) と、結腸がんでよりリスクの高い傾向が見られ

た。

女性

女性における、飲酒と全がん及び大腸がんとの関連は明確ではなかった(表 3-2、表 4-2、表 5-2、表 6-2)。

D. 考察

飲酒量カテゴリーを統一することにより、日本人における飲酒と全がん及び大腸がんとの関連がより明確に示された。Non-drinkers から Ex-drinkers を除外することにより飲酒量ごとの全がんリスクはより明確となったが、大腸がんリスクについては、Ex-drinkers を除外することによるリスクの差異は見られなかった。これには全がんに肝がんなど全がん病変の進行により飲酒をやめる者が多いために、Non-drinkers に Ex-drinkers が含まれた場合、リスクの上昇が過小評価されているためと考えられる。また、各集団の均質性は概ね保持されていたが、結腸や直腸と部位を絞りこんだ場合に各集団の結果の均質性がより高くなり、各集団間のばらつきは低いものと考えられた。

E. 結論

男性において、エタノール量で 69g/day 以上の飲酒の場合に Non-drinkers と比較して全がんのリスクが約 1.3-1.4 倍上昇すると推定された。また、大腸がんについては、エタノール量 23g/day 以上で有意にリスクが上昇し Non-drinkers あるいは Never-drinkers に比較してエタノール量 92g/day 以上の多量飲酒によるリスクは 2 倍上昇すると推定された。結腸がんの方が直腸がんより飲酒との関連が強いと予想される。女性における関連は明確でない。

III. 胃がん高危険地域集団における胃がん予防のための食事指導の他の健康に及ぼす影響

A. 研究目的

胃がん予防をめざした食事指導が他の健康に及ぼす影響について評価することを目的とする。

B. 研究方法

1998-2000 年にかけて秋田県内地域集団において実施した 3 栄養素(食塩、カロテン、ビタミン C)の食事指導介入研究に参加した地域集団 550 人を対象とした。この介入研究では、健診受診者及びその家族(40-69 歳)のうち研究への参加を希望する者を対象として、検診時に食事習慣調査、血液採取及び一部参加者において 48 時間蓄尿を併せて実施し、それらの結果を元に、専門の栄養士が集団及び個人指導をおこなった。研究期間は2か年で、参加者を無作為に2群に分類し、半数を前期指導群として1年目に1年間の指導(介入)を、半数を後期指導群として2年目に1年間の指導(介入)を実施した。食事習慣調査、血液採取、48 時間蓄尿は各年の健診時に合計3回、食事習慣調査のみ、指導期間中に1回追加調査を実施している。指導の中心となる胃がんに関連する栄養素としてナトリウム(食塩)、ビタミン C 及びカロテンを取り上げ、これら3種類の栄養素摂取量の個人レベル、集団レベルでの改善を目的として介入をおこなった。具体的には食事調査に基づく個人指導(2 回)、集団指導(1 回)、ニュース・レターの配布(1 回)を行った。集団レベルの目標摂取量は、食塩は男性 10g/日以下、女性 8g/日以下、ビタミン C は 200mg/日以上、カロテンは 5 mg/日以上とした。

研究開始に先立ち、尿中ナトリウム排泄量、血中カロテン及びビタミン C 濃度が有意に改善するとともに、食事調査結果も類似の結果を示すことを確認し、調査法、指導法の妥当性を確認している。

本研究では、このデータを用いて、介入が血圧値に影響を与えるか否かを評価した。

(倫理面への配慮)

研究参加者は、口頭及び書面による研究計画についての説明を受け、研究参加の同意文書に署名を行ったボランティアによって構成されている。比較的信頼性の高い科学的根拠(複数の分析疫学研究からの知見)に基づいて、栄養補助食品などを使うことなく食事指導を行っている。追跡調査についても、健診結果の利用に関する同意を含めて、改めて署

名にて同意を得ている。

なし

C. 研究成果

対照群と比較して介入(食事指導)群では介入により食事からのナトリウムの摂取量($p=0.002$)および尿中へのナトリウムの排泄量($p<0.001$)が減少した。一方、食事からのカロテンおよびビタミン C 摂取量は介入群で対照群と比較して有意に上昇した($P=0.003$)。

血圧については介入群において収縮期血圧が 127.9 mmHg から 125.2mmHg へと 2.7mmHg (95%信頼区間 -4.6~-0.8)減少したのに対し、対照群では 128.0 mmHg から 128.5mmHg へと 0.5mmHg (95%信頼区間 -1.3~-2.3)減少した。この変化の両群での差は統計学的に有意であった($p=0.007$)。また、ベースライン時に高血圧であった人に限っても有意であった($p=0.03$)。一方、拡張期血圧の変化には両群で差は認められなかった。

D. 考察

欧米の食事介入による血圧の変化を検討した 4 つの研究のメタ・アナリシスでは 9-18 ヶ月での介入による変化は収縮期血圧で -1.9mmHg、拡張期血圧で -1.2mmHg であった。ここで対象となった研究は毎月の集団講習や複数回の個人指導など比較的強い介入を行ったものであった。われわれの研究ではこれらの研究ほど強い介入を行ったわけではないが、血圧の変化はより大きく、効果的に収縮期血圧の減少効果が得られた。

E. 結論

野菜・果物の高摂取と減塩に関する食事指導により、これらの食品の摂取が変化し、その結果、他の健康への影響として、血圧も減少することが分かった。本研究で用いた食事指導のツールは一般人を対象とした血圧降下を目指した同様の例にも応用できるかもしれない。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

論文発表

- 1) Inoue M, Tsugane S, et al. Evaluation based on systematic review of epidemiological evidence among Japanese populations: tobacco smoking and total cancer risk. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 404-411.
- 2) Mizoue T, Tsugane S, et al. Tobacco smoking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 25-39.
- 3) Sasazuki S, Tsugane S, et al. Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 9-17.
- 4) Takahashi Y, Tsugane S, et al. Blood pressure change in a free-living population-based dietary modification study in Japan. *J Hypertension* 2006; 24: 451-458.
- 5) Inoue M, Tsugane S, et al. Public awareness of risk factors for cancer among the Japanese general population: a population-based survey. *BMC Public Health* 2006; 6: 2.
- 6) Hanaoka T, Tsugane S, et al. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. *Int J Cancer* 2005; 114: 317-322.
- 7) Inoue M, Tsugane S, et al. Impact of alcohol drinking on total cancer risk: data from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Br J Cancer* 2005; 92: 182-187.
- 8) Inoue M, Tsugane S, et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 293-300.
- 9) Kim MK, Tsugane S, et al. Dietary patterns and subsequent colorectal cancer risk by subsite: a

- prospective cohort study. *Int J Cancer* 2005; 115: 790-798.
- 10) Liu Y, Tsugane S, et al. Reproductive factors, hormone use and the risk of lung cancer among middle-aged never-smoking Japanese women: A large-scale population-based cohort study. *Int J Cancer* 2005; 117: 662-666.
- 11) Tsubono Y, Tsugane S, et al. No association between fruit or vegetable consumption and the risk of colorectal cancer in Japan. *Br J Cancer* 2005; 92: 1782-1784.
- 12) Otani T, Tsugane S, et al. Body mass index, body height and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 839-850.
- 13) Kobayashi M, Tsugane S, et al. 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine (PhIP) level in human hair as biomarkers for dietary grilled/stir-fried meat and fish intake. *Mutat Res* 2005; 588: 136-142.
- 14) Otani T, Tsugane S, et al. Folate, vitamin b(6), vitamin b(12), and vitamin b(2) intake, genetic polymorphisms of related enzymes, and risk of colorectal cancer in a hospital-based case-control study in Japan. *Nutr Cancer* 2005; 53: 42-50.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 緑茶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	Year	List No.	Study period	Study population	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths	Category	Number among cases (95%CI or p)	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Nakachi et al BioFactors, 2000; 13: 49-54	2000	(1)	1986-1997 (11 years)	8,552 men and women	Residential registry	Incidence	total of 488 cases (Men and women)	Men and women 0-3 cups/day 4-9 10+	1.00 0.81 (0.52-1.27) 0.59 (0.35-0.98)			Adjusted for cigarette smoking, alcohol consumption, green/yellow vegetable, rice, fish, fruits, soybean products and dairy	
Nagano et al Cancer Causes Control, 2001; 12: 501-508	2001	(2)	1979(1981)- 1994 (16(14)years)	38540 men and women	Members of the Life Span Study (LSS) cohort:	Incidence	3,881 all solid cancers	0-1 times/day 2-4 5+	1.00 1.0 (0.92-1.1) 0.98 (0.88-1.1)	0.65		Adjusted for city, age, sex, radiation smoking status, drinking history, bmi, education level, calendar time.	*Hematopoietic cancers included Lymphoma, multiple myeloma, and leukemia combined. Green tea assessment: times/day
							188 hematopoietic* cancers	0-1 times/day 2-4 5+	1.00 1.2 (0.75-1.8) 0.99 (0.61-1.7)	0.81			
							4069 all cancers	0-1 times/day 2-4 5+	1.00 1.0 (0.93-1.1) 0.98 (0.89-1.1)	0.62			

表2 体型(身体活動度)と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	List No.	Study period	Study population		Event followed	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								Number of incident cases or deaths
Ishii et al Jpn J Pub Health 1998; 45: 27-34.	1998	(1)	1987-1995 (9 years)	12,649 subjects 5,686 men 6,963 women	Residential registry	Death	<i>BMI</i>						
							<20	1.49 (0.98-2.84)		Adjusted for age, smoking, alcohol drinking and occupation.			
							20-<22	1.32 (0.88-1.98)					
							22-<24	1.00					
							24-<26	0.82 (0.50-1.36)					
26+	1.06 (0.60-1.86)												
						91 women	<20	1.34 (0.72-2.48)					
							20-<22	0.94 (0.50-1.77)					
							22-<24	1.00					
							24-<26	1.10 (0.58-2.09)					
							26+	1.27 (0.65-2.47)					
Inoue et al Cancer Causes Control 2004; 15: 671-680.	2004	(2)	1990-2001 (9-12 years)	42,903 men 46,834 women	Residential registry	incidence	<i>BMI</i>						
							<i>Total</i>						
							<i>All</i>						
							14.0-18.9	157	1.29 (1.08-1.54)		Age, area, pack- year of smoking, weekly ethanol intake, green vegetable intake, and leisuretime physical activity.		
							18.0-20.9	466	1.14 (1.01-1.28)				
							21.0-22.9	766	1.08 (0.97-1.19)				
							23.0-24.9	725	1.00				
							25.0-26.9	397	0.99 (0.87-1.12)				
							27.0-29.9	197	1.02 (0.87-1.20)				
							30.0-39.9	55	1.22 (0.92-1.61)				
							<i>Never-smoker</i>						
							14.0-18.9		1.21 (0.73-1.98)				
							18.0-20.9		1.03 (0.75-1.41)				
21.0-22.9		0.81 (0.62-1.06)											
23.0-24.9		1.00											
25.0-26.9		0.88 (0.66-1.17)											
27.0-29.9		1.06 (0.76-1.48)											
30.0-39.9		1.54 (0.88-2.68)											

References	Year	List No.	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
<i>Current-smoker</i>													
			14.0-18.9							1.43 (1.15-1.77)			
			18.0-20.9							1.17 (1.00-1.36)			
			21.0-22.9							1.09 (0.95-1.26)			
			23.0-24.9							1.00			
			25.0-26.9							1.03 (0.87-1.23)			
			27.0-29.9							1.02 (0.81-1.30)			
			30.0-39.9							1.26 (0.83-1.91)			
<i>Exclude cases within 3 years of follow-up</i>													
<i>All</i>													
			14.0-18.9						113	1.26 (1.02-1.55)			
			18.0-20.9						360	1.15 (1.00-1.32)			
			21.0-22.9						573	1.04 (0.92-1.17)			
			23.0-24.9						550	1.00			
			25.0-26.9						313	1.01 (0.88-1.17)			
			27.0-29.9						155	1.06 (0.88-1.27)			
			30.0-39.9						41	1.22 (0.88-1.69)			
<i>Never-smoker</i>													
			14.0-18.9							1.29 (0.73-2.27)			
			18.0-20.9							1.05 (0.73-1.51)			
			21.0-22.9							0.76 (0.55-1.04)			
			23.0-24.9							1.00			
			25.0-26.9							0.96 (0.70-1.32)			
			27.0-29.9							1.16 (0.80-1.68)			
			30.0-39.9							1.35 (0.68-2.68)			
<i>Current-smoker</i>													
			14.0-18.9							1.45 (1.13-1.86)			
			18.0-20.9							1.25 (1.05-1.49)			
			21.0-22.9							1.12 (0.95-1.32)			
			23.0-24.9							1.00			
			25.0-26.9							1.08 (0.89-1.32)			
			27.0-29.9							1.05 (0.80-1.37)			
			30.0-39.9							1.34 (0.84-2.13)			

References	Study period	Study population	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
Author	Year	List No.	Source of subjects	Number of subjects for analysis						
				1,933 women	BMI					
					<i>Total</i>					
					<i>All</i>					
						14.0-18.9	1.01 (0.81-1.26)			
						18.0-20.9	0.91 (0.78-1.06)			
						21.0-22.9	0.99 (0.88-1.13)			
						23.0-24.9	1.00			
						25.0-26.9	1.04 (0.90-1.21)			
						27.0-29.9	1.01 (0.85-1.19)			
						30.0-39.9	0.87 (0.66-1.15)			
					<i>Never-smoker</i>					
						14.0-18.9	0.95 (0.75-1.21)			
						18.0-20.9	0.91 (0.78-1.07)			
						21.0-22.9	1.01 (0.89-1.15)			
						23.0-24.9	1.00			
						25.0-26.9	1.04 (0.89-1.21)			
						27.0-29.9	0.98 (0.82-1.17)			
						30.0-39.9	0.95 (0.71-1.26)			
					<i>Current-smoker</i>					
						14.0-18.9	1.63 (0.90-2.96)			
						18.0-20.9	0.91 (0.51-1.64)			
						21.0-22.9	0.83 (0.48-1.43)			
						23.0-24.9	1.00			
						25.0-26.9	1.21 (0.69-2.13)			
						27.0-29.9	0.95 (0.50-1.81)			
						30.0-39.9	0.32 (0.07-1.34)			
					<i>Exclude cases within 3 years of follow-up</i>					
					<i>All</i>					
						14.0-18.9	0.93 (0.71-1.21)			
						18.0-20.9	0.86 (0.71-1.03)			
						21.0-22.9	0.92 (0.79-1.07)			
						23.0-24.9	1.00			
						25.0-26.9	1.05 (0.89-1.24)			
						27.0-29.9	1.05 (0.88-1.27)			
						30.0-39.9	0.90 (0.66-1.24)			