

特集I 大腸癌の前癌病変とChemoprevention

小麦ふすまと乳酸菌製剤による大腸癌予防介入試験*

石川 秀 樹**

Key Words : colorectal cancer, interventional trial, intermediate surrogate marker

はじめに

最近, 本邦の大腸癌罹患率は急激に増加している。そのため, 大腸癌の発生を予防する研究が積極的に行われている。大腸癌の発生を予防するためには, 大腸癌がどのような理由で増えたのかを知ることが必要である。そのために, まず, 動物実験や*in vitro*研究などの基礎的研究や, 癌登録などの記述疫学, 症例対照研究やコホート研究などの分析疫学により大腸癌の予防要因を探す。これらの研究により, 大腸癌の予防要因が示唆できたならば, 次に, 介入試験により, その効果を確認する。

発癌予防のための介入試験は, 発癌の有無をエンドポイントとした場合, 大規模, 長期間の試験が必要になること, 倫理的問題が大きいことなどより, その実施はきわめて困難である。そのため, 発癌予防のための介入試験では, 発癌の代わりになる生物学的指標(中間代理指標)を用いることが多い。大腸癌の中間代理指標としては, 大腸癌の前癌病変である大腸腺腫を用いることが多いが, 介入試験の効率を高めるために, 大腸腺腫に代わる中間代理指標の開発も行われている。

本稿では, われわれが実施した小麦ふすまと乳酸菌製剤による発癌予防臨床試験を紹介し, 発癌予防介入試験における中間代理指標の現状や問題点について説明する。

多発性大腸腺腫患者に対する小麦ふすま, 乳酸菌製剤による発癌予防臨床試験¹⁾

対象は, 大腸癌高危険群症例である多発大腸腺腫症例である。条件は, 大腸内視鏡検査にて組織学的に大腸腫瘍(癌, 腺腫)と診断された病巣が2個以上存在し, それらの腫瘍をすべて内視鏡的に切除し, 根治的治療ができたものに限る。その他の条件として年齢40歳以上65歳以下, 虫垂切除術を除く腸管切除術を受けていないもの, 悪性疾患を現在もっていない, 重篤な合併症のないことがある。

大腸癌予防法として食事指導と小麦ふすまビスケットの投与, 乳酸菌製剤の投与を採用し, 以下の4つの群を設定した。

- A群: 食事指導+小麦ふすまビスケット投与
- B群: 食事指導+乳酸菌製剤投与
- C群: 食事指導+小麦ふすまビスケット+乳酸菌製剤投与
- D群: 食事指導のみ

この2つの処方への割り付けは, 前もってランダムに処方を1週間ごとに決めておき, 週の始めにその週の処方を, 参加を呼びかける医師

* Interventional trial for colorectal cancer prevention in Osaka.

** Hideki ISHIKAWA, M.D.: 兵庫医科大学家族性腫瘍部門大阪研究室[〒550-0003 大阪市西区京町堀2-3-1-2F]; Laboratory of Hereditary Tumor, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine, Osaka 550-0003, JAPAN

に明らかにすることにより行う。ただし、前の週までに各処方間で参加を呼びかけた人数の差が5人以上になった場合には、次の週の処方はい少ない方の処方を選択する。同意については十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得る。

参加時に患者の身長、体重、内視鏡所見、合併症の有無、家族歴、前治療の有無とその内容、常用薬の有無とその内容を聴取する。

食事指導は脂肪による摂取カロリーを総摂取カロリーの18~22%の範囲に抑えることが中心である。小麦ふすま入りビスケット(WBビスケット)は重量当り30%相当の小麦ふすまを含有したわれわれが独自に開発したビスケットである。これを1日にWBビスケット25g(小麦ふすまとして7.5g)を3回に分けて毎食前に摂取させる。乳酸菌製剤は、ヒト由来の乳酸桿菌(ラクトバチルス・カゼイ・シロタ株)を含む生菌製剤で、1.0gあたり $1.5 \times 10^9 \sim 2.1 \times 10^{10}$ の生菌を含有する。二次胆汁酸の産生能を有せず、動物実験にて大腸腫瘍の発生予防効果が認められている。

主エンドポイントは、大腸癌の中間代理指標である大腸腫瘍の再発の有無を用いる。投与2年後および4年後の大腸内視鏡検査により、大腸腫瘍の発生の有無を観察する。発生した病変はすべて生検を行い、病理医にはどの群かを不明にして組織学的確認を行う。

その他の検査項目として、診察ごとに、体重、インピーダンス法による体脂肪率、ウエスト・ヒップ比の測定、年1回に、一般生化学検査、血中抗酸化物質を測定する。便は開始時と1年目、4年目に回収し、便水分含有量、1日便重量、便中変異原性活性、便中微量金属、便pH、便中胆汁酸組成を測定する。内視鏡検査時に、腸管洗浄液中のCEA濃度、pH、粘液量を測定し、さらに上行結腸とS字状結腸のKi67染色による大腸粘膜増殖能評価と、S字状結腸粘膜のファルネシルトランスフェラーゼ活性を測定する。

患者の受容性を把握するため、試験食品の摂取状況を面接により聴取する。また、エントリー時、1年目、4年目にsingle stool methodを用いて便を回収し、便量と投与菌量の測定をおこなう。食事指導に関する受容性の評価は、3か月目、

1年目の食事調査での脂肪の摂取比率により行う。

目標症例数は全体で400例、各群100例である。

本試験は厚生労働省がん克服10か年戦略事業の一つとして行われた。

発癌予防試験における中間代理指標、 高危険度指標、受容性指標

発癌予防試験で用いられる重要な生物学的指標として、中間代理指標(intermediate surrogate marker)、高危険度指標(high risk marker)、受容性指標(compliance marker)がある。発癌予防試験における中間代理指標とは、介入を行ったときに将来の発癌率と連動して変化する指標であり、前述の介入試験では大腸腫瘍の発生の有無が相当する。高危険度指標とは、将来の発癌の可能性の程度を示す指標であり、前述の介入試験では複数の大腸腫瘍の有無が相当する。受容性指標とは介入の効果を示す指標であり、前述の介入試験では試験食品の摂取量アンケートと便量、便中細菌叢測定が相当する。また、この介入試験では、新しい中間代理指標の開発のため、便中変異原性活性、便中胆汁酸組成や大腸粘膜の細胞増殖能などをあわせて測定している。

発癌の有無に代えて中間代理指標を用いることは、介入試験を小規模、短期間で完遂できるメリットがある。しかし、不適切な指標を用いた場合、大腸癌の予防に有効な介入を無効と判断したり、大腸癌予防の効果のない介入を有効と判断してしまうことになる。用いた指標が真に適切であったかどうかを調べるためには、発癌をエンドポイントとした介入試験で候補となる中間代理指標を同時に測定し、発癌の有無との比較により評価する以外に方法はない。たとえば、大腸腺腫の発生の有無が大腸癌の中間代理指標になるか否かを調べるには、発癌予防のための介入試験において、介入により大腸腺腫の発生頻度の変化を把握した上で、そのまま介入をしながら長期追跡し、大腸癌の発生頻度まで把握して、腺腫の発生率と大腸癌の発生率が合致するかどうかを調べる必要がある。前述の介入試験では、4年間の試験終了後も、乳酸菌製剤の投与を行いつつ、2~3年ごとの内視鏡検査

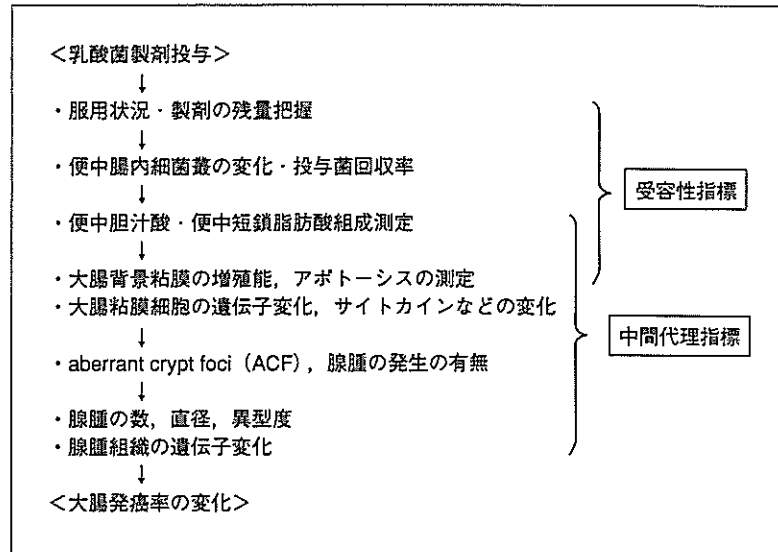


図1 大腸癌予防介入試験における受容性指標と中間代理指標
—乳酸菌製剤の投与を例に一

を実施し、大腸癌の発生を把握する予定である。

大腸腺腫の発生の有無が中間代理指標になり得るか否かについては、組織学的に腺腫内に癌が存在する例がみられること、腺腫と癌は形態学的に共通点が多いこと、分子生物学的に共通の遺伝子変異を認めること、ハイリスク要因の多くが共通すること、大腸腺腫保有者の大腸癌罹患率が高いことなどより、大腸腺腫は大腸癌の有力な中間代理指標の候補と考えられている。しかし、介入試験で大腸癌の発生との関係を調べたことがないこと、*de novo*癌のように腺腫を経由しない大腸癌があること、家族性大腸腺腫症患者において非ステロイド系抗炎症剤の一つであるスリダグクの投与により腺腫は顕著に減少したのに発癌した症例がいくつか報告されていること、大腸内視鏡検査では微少な腺腫はかなりの頻度で見落としがある可能性が考えられることなどより、いまだ腺腫が真の中間代理指標か否かは不明である。

中間代理指標は高危険度指標を兼ねる場合もあるが、兼ねることができないこともある。たとえば、家族歴やAPC遺伝子の病的変異などは、将来の大腸癌の発癌率を示す高危険度指標にはなっても、介入してもそれらの指標は変化しないので、中間代理指標にはならない。

高危険度指標の開発、たとえば、大腸癌の家族歴を有することが大腸癌の高危険度群の指標になるか否かの評価は、大腸癌罹患者と非罹患者の家族歴を比較する症例対照研究や、大腸癌の家族歴の有無を把握している集団を長期追跡し、大腸癌の発生の有無を把握するコホート研究などで行われる。

介入試験における受容性指標は、介入がきっちり行われているかどうかを客観的に評価するための指標である。たとえば、乳酸菌製剤を投与する介入の受容性指標は、自記式アンケートによる服用状況の記載、服用を忘れたために残った製剤の回収、便中投与菌の測定などを組み合わせて実施する。介入試験において、服用状況の把握は不可欠であるが、参加者の態度に影響されない血中マーカーなどのなるべく客観的な生物学的指標も組み合わせることが望ましい。

発癌予防機序の作業仮説で、介入から発癌予防までをつなぐ生物学的指標のうち、介入に近いところの測定値が受容性指標、発癌に近いところの測定値が中間代理指標と考えることができる。たとえば、乳酸菌製剤の投与における大腸発癌の作業仮説から考えた生物学的指標を図1に示す。介入試験を実施する際に、このような作業仮説を考えた上で、そこから考えられる

受容性指標, 中間代理指標を複数測定することは, 発癌機序の解明にも重要なことである。

大腸癌予防に関連する生物学的指標

大腸癌予防に関する具体的な生物学的指標として, 検討されているものを示す。

その機序からは,

- ・前癌状態: 腺腫, aberrant crypt foci
- ・増殖の程度: BRdU, Ki67²⁾, 洗浄液中CEA³⁾
- ・分化の程度: 粘液組成, パネート化生
- ・アポトーシスの程度: BAX bcl2

環境要因と遺伝要因に分けて,

- ・環境因子: 便中胆汁酸組成, 便中変異原活性, 便中*K-ras*変異量, 腸内細菌叢, 最大酸素摂取量, 肝機能, 血中尿酸値, 中性脂肪値, BMI, 血中抗酸化物質, 腸管通過時間, 末梢血NK細胞活性, 尿中8OHdGなどのDNA付加体

- ・遺伝的因子: CYP2A6などの酵素活性を規定する遺伝子多型, APC遺伝子, ミスマッチ修復遺伝子

大腸局所と全身に分けて,

- ・局所の指標: 大腸腺腫, Ki67, BAX, 大腸粘膜細胞遺伝子変化, 便中胆汁酸組成, 腸管通過時間など
- ・全身の指標: 尿中8OHdG, 末梢血NK細胞活性, 最大酸素摂取量, BMI, 中性脂肪値など

これら多数の生物学的指標が, 大腸癌予防に関する生物学的指標として研究されているが, これらはいまだ研究途上であり, 介入試験で主エンドポイントに採用できるほどの知見が蓄積しているのは, 大腸腺腫などごくわずかである。

われわれは, 前述の介入試験の参加時に, 同意を得てS状結腸と上行結腸の大腸背景粘膜を生検採取し, ki-67染色を用いて細胞増殖を測定し, 大腸背景粘膜の細胞増殖能が高いほど2年目の大腸腺腫の発生率が高いことを見出し, 高危険度指標になることを報告した²⁾。現在, 小麦

ふすまや乳酸菌製剤の投与による変化と大腸腺腫の発生の関係について, 検討を行い, 中間代理指標としても有用か否かを検討中である。

また, クエン酸マグネシウム等張液の経口投与により前処置を行い, 大腸内視鏡検査前に排泄された洗浄液を回収し, その洗浄液のCEA濃度を測定した。洗浄液CEA濃度の高い者ほど2年目の大腸腺腫の発生率が高いことを見出した³⁾。これも現在, 中間代理指標としても有用か否かを検討中である。

おそらく大腸癌の発癌機序は複雑であり, 単一の中間代理指標では十分な評価は困難と考えられるため, 機序の異なる複数の生物学的指標を測定し, それらを組み合わせた指標を用いることになると思われる。

中間代理指標を用いて大腸発癌予防の介入試験を実施する場合, 得られた結果は慎重に解釈しなくてはならない。しかし, 食生活が急激に変化している現代においては短期間に試験の結果を出すことも重要であり, これからは中間代理指標を用いた大腸発癌予防の介入試験が数多く行われることになると思われる。

文 献

- 1) Ishikawa H, Akedo I, Suzuki T, et al. Interventional trial for colorectal cancer prevention in Osaka: an introduction to its protocol. Jpn J Cancer Res 1995; 86: 707-10.
- 2) Akedo I, Ishikawa H, Ioka T, et al. Evaluation of epithelial cell proliferation rate in normal-appearing colonic mucosa as a high-risk marker for colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 925-30.
- 3) Uedo N, Ishikawa H, Narahara H, et al. Measurement of carcinoembryonic antigen in colonic effluent as a high-risk marker for colorectal carcinoma. Cancer Detect Prev 2000; 24: 290-4.

* * *

話題

小児と家族性腫瘍

家族性大腸腺腫症の遺伝子検査による若年者診断を中心に

石川秀樹¹⁾

〔KEYWORDS〕 家族性大腸腺腫症、遺伝子診断、若年者診断

1. 小児の家族性腫瘍

成人の腫瘍の多くは癌腫であるが、小児では、癌腫は稀であり、肝芽腫、神経芽細胞腫などの胎児性腫瘍、白血病などの造血器腫瘍や脳腫瘍、肉腫などが多い。15歳未満では、頻度は白血病が最も多く、次いで脳腫瘍、神経芽細胞腫、リンパ腫が多いが、一般には成人に比べて発生頻度は極めて低い。

しかし、家族性腫瘍では若年からの発癌も比較的多い。家族性腫瘍のほとんどは常染色体優性遺伝様式をとる。したがって、両親のどちらかが、家族性腫瘍に罹患した既往がある場合、その子どもは50%の確率でその体質を保有しているため、小児期における発癌の早期診断をどうするかが重要になる。

小児期に発癌する可能性の高い家族性腫瘍として、家族性網膜芽細胞腫、Wilms腫瘍を発症するWAGR症候群、Denys-Drash症候群、Li-Fraumeni症候群、神経線維腫症1および2、多発性内分泌腫瘍症1型および2型、末梢血管拡張性運動失調症、von Hippel-Lindau病、家族性悪性黒色腫、Gorlin症候群、家族性大腸腺腫症などがある。最近、これらの疾患の原因遺伝子も相次いで発見され、遺伝子診断による発癌前診断が試みられるようになってきた。しかし、これらの原因遺伝子は発見されて間がなく、いまだ研究途上のため、遺伝子診断による発癌前診断の手順

などは、確立されていない。

これらの疾患のなかで、比較的以前に原因遺伝子が発見され、遺伝子診断による発癌前診断が多く行われてきた疾患に家族性大腸腺腫症がある。本稿では、この家族性大腸腺腫症を例に挙げて、小児期の遺伝子診断のメリットとデメリットについて紹介する。なお、家族性腫瘍は、疾患により発症年齢、治療、予後など病態は様々であるので、ここで紹介した家族性大腸腺腫症の内容が、ほかの家族性腫瘍にも当てはまるものではないことを注意してほしい。

2. 家族性大腸腺腫症とは

家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis; FAP)は、16歳ころより大腸に多数の腺腫が発生し、40歳までに半数が大腸癌に罹患する疾患である。発生頻度は出生17,000人に1人程度と推定され、発生頻度に性差、人種差や地域差はないと考えられている。大腸内視鏡検査や注腸造影検査で多数の腺腫を認めることにより臨床的に診断が可能である。本疾患は、常染色体優性遺伝疾患である。すなわち、両親のどちらかが家族性大腸腺腫症であれば、その子どもは50%の確率で家族性大腸腺腫症の体質をもち、大腸内視鏡検査や注腸造影検査をすれば、その体質をもっているかどうか分かる。もしも、その体質をもっても診断されなければ、40歳ころに、大腸癌が発生して、下血や下痢、腹痛、貧血などの大腸癌による症状がでてから診断されることになる。

大腸癌は、症状が出る前に発見できたならば、

1) ISHIKAWA Hideki 兵庫医科大学家族性腫瘍部門・学内講師

多くは根治的治癒が可能であるが、症状が出てから発見された場合には肝転移などで死亡する可能性が高く、早期発見が極めて重要な癌である。

稀に16歳未満でも大腸癌が発生することもある。また、稀に生下時から乳幼児期にかけて肝芽腫を認めることがある。

家族性大腸腺腫症の治療は、診断がついた場合は大腸切除が原則である。しかし、腺腫が少なく、小さい場合には、大腸内視鏡検査による徹底的な経過観察も行われる。16歳未満では、精神的苦痛が大きく、成長障害の可能性も考えられるため、多くの場合、20歳前後で大腸切除が検討される。

原因遺伝子としてAPC遺伝子が同定され、家族性大腸腺腫症の発症者の検査でAPC遺伝子の病的変異が見いだされていれば、血縁者の発症前遺伝子変異保有者診断が可能である。

3. 発症者のAPC遺伝子診断

家族性大腸腺腫症として臨床的に診断が確定している者のAPC遺伝子を検索し、病的変異があるかどうかを調べるのが発症者のAPC遺伝子診断である。病的変異が見つかるのは約80%である。

現時点では、APC遺伝子の病的変異の場所により、予後や治療法が選択できるような知見が十分に集積されていないため、発症者にAPC遺伝子診断のメリットはない。

また、臨床的に診断が確定しているので、APC遺伝子診断による医学的なデメリットもないが、精神的なストレスが増加する可能性は考えられる。

もしも、APC遺伝子に病的変異が見つからなかった場合でも、家族性大腸腺腫症という臨床診断は変わらない。病的変異が見つからない理由は、検査方法によりAPC遺伝子の病的変異を見いだすことができなかつた可能性と、APC遺伝子には病的変異はなく、未知の家族性大腸腺腫症に関連する遺伝子に病的変異がある可能性が考えられる。どちらの場合でも、常染色体優性遺伝であることにかわりなく、「APC遺伝子の病的変異が見つからなかったから子どもには遺伝しない」という誤解を与えない注意が必要である。

4. 成人の家族性大腸腺腫症の発症前APC遺伝子変異保有者診断

家族性大腸腺腫症の発症者のAPC遺伝子診断により病的変異が見つかったならば、その子どもや同胞、両親など家系構成員の発症前APC遺伝子変異保有者診断が可能になる。この診断では、発症者と同じ変異があれば家族性大腸腺腫症の体質をもっていること、変異がなければその体質をもっていないことが確定する。検体の取り違えは重大な危害を与えるため、同日に複数から採血をしないなど細心の注意を払う必要がある。

成人における家族性大腸腺腫症における発症前APC遺伝子変異保有者診断のメリットは、大腸内視鏡検査などの精神的・肉体的に負担の多い検査をすることなく、家族性大腸腺腫症の体質をもっているかどうかを知ることができることである。その体質をもっていることが判明すれば、大腸内視鏡検査を行い、大腸腺腫の状況を把握し、今後の治療方針を決定し、大腸癌で死なないための適切な対策を行う。体質をもっていないことが判明すれば、大腸癌の危険性は軽減し、安心することができる。

遺伝子診断を行わなかった場合は、大腸内視鏡検査で腺腫の有無を確認するが、20歳代では内視鏡検査で腺腫がなくても家族性大腸腺腫症の体質をもっている可能性は完全には否定できないため、40歳ころまでは定期的な大腸内視鏡検査が必要になる。しかし、遺伝子診断にて変異をもっていないことが判明したならば、そのような経過観察も不要となる。また、自分の子どもや孫への遺伝の可能性も完全に否定することができる。

成人における家族性大腸腺腫症における発症前APC遺伝子変異保有者診断のデメリットは、その体質をもっていることが判明した場合には、大腸癌などに関しての心配や検査や手術の負担についても考える必要があり、自分の子どもや孫への遺伝についても考える必要があることである。また、生命保険の加入や就職、結婚などについても不利益を受ける可能性も考えられる。体質をもっていないことが判明しても、家族のなかで自分だけが体質をもっていないことに対して、申し訳ないというような気持ちになることがあり得る。

5. 若年者における家族性大腸腺腫症の発症前

APC 遺伝子変異保有者診断のメリット

ここで述べる「若年者」とは、家族性大腸腺腫症では発癌が極めて稀で、同意能力が不十分と考えられるおおよそ16歳未満のこととする。

若年者でも遺伝子診断の方法は成人と同じく採血をするだけであるので、出生直後でも技術的には実施は可能である。遺伝子診断を行う際には、本人が遺伝子診断のメリット・デメリットを十分に理解したうえで希望(自己決定)することが必須であるが、若年者では、自己決定の能力が十分ではないため、両親の代諾により行うことになる。

若年者における家族性大腸腺腫症の発症前 APC 遺伝子変異保有者診断のメリットとして、体質を早期に知ることにより早期治療や発癌予防ができるのではないかという期待がある。しかし、16歳未満での発癌は稀であり、また、現在の医学では若年者に対する発癌予防法は全く知見がなく、医学的なメリットは極めて小さい。両親のどちらかが家族性大腸腺腫症の闘病中で、子どもも同じ体質ならば少しでも早く見つけて治療してあげたい、という気持ちが強かったり、早期診断ができず不幸な転帰になった親族がいたりすることも多く、早期診断への強い期待から若年者診断を希望することも多いが、現在の医学の限界について正確に説明する必要がある。

そのほかのメリットとして、自分の子どもが体質を受け継いでいるかどうかわからない、という両親の不安を解消できることが挙げられる。自分の子どもは体質を受け継いでいないという思いこみから、それを早く証明したくて遺伝子診断を希望することもあるが、その場合、陽性になった場合には両親がパニックに陥るおそれがあるため、50%の確率で陽性になり得ること、陽性であった場合のシミュレーションなど、十分な遺伝子診断前カウンセリングが必要である。

6. 若年者における家族性大腸腺腫症の発症前

APC 遺伝子変異保有者診断のデメリット

若年者における家族性大腸腺腫症の発症前 APC 遺伝子変異保有者診断のデメリットは以下の4つが考えられる。

- 1) 自己決定権の侵害
- 2) 検査、医師に対する心の傷

3) 生命保険等加入の不利益

4) 養育を受ける権利の侵害

1) 自己決定権の侵害

本人の同意を得ることなく、遺伝子診断を行うことにより、病気の受け入れが困難になること、知らないでいる権利を失うことなどのデメリットが発生することが考えられる。幼少時期に遺伝子診断を行い、病気の受け入れが不十分になったため、思春期のころに定期検査を中断して進行癌が発生してしまう、などの問題が発生することが考えられる。

2) 検査、医師に対する心の傷

若年者で遺伝子診断を行い、陽性であった場合、少しでも症状があれば心配になるので、どうしても大腸内視鏡検査などを若年で受診することがあり得る。若年者での検査はとても苦しいことが多いが、このつらい記憶が心の傷になって残ることが考えられる。また、若年者でも、小児科ではなく内科や外科で診療をすることが多いため、ほとんど子どものいない病棟で特異な目で見られることが心の傷になることも多い。それらの結果、成人になってからも病院に行かなくてはならないと思うだけで、うつ状態になることもある。

3) 生命保険等加入の不利益

遺伝子診断を受けた後には、生命保険などへの加入が困難になる場合が考えられる。また、若年者では遺伝子診断の前でも、一生涯の保険への加入ができないこともある。

4) 養育を受ける権利の侵害

幼少時期に家族性大腸腺腫症の体質をもっていることが遺伝子診断で判明したために、例えば家業の後継者から外されるなどの、養育の面から不利益を受ける可能性が考えられる。

7. 若年の子どもをもつ両親への対応

これまでに述べてきたように、成人における発症前の APC 遺伝子変異保有者診断は、医学的にも多くのメリットがあるが、若年者においては自己決定権の侵害や医療上の利益、心理的・社会的問題などから総合的にみるとデメリットも多い。両親からの診断の希望は、両親自身の不安や思いこみ、知識不足から来ていることが多いため、十分な情報提供や、遺伝子診断を実施することのメリット・デメリットを熟考しながらよく理解して

もらうことなどの遺伝子診断前の十分なカウンセリングが必要と考える。

当然、若年者でも下血や貧血、腹痛などがあつた場合には、時期を失せず適切な検査を受けるように説明する必要がある。現在の日本では、子どもたちの食生活は大腸癌の発生を促進する傾向があり、体質をもっている、もっていない、適切な運動と、野菜・穀物を十分に摂取する食事を心がけることについて説明することは重要である。

また、肝芽腫の早期診断のために、新生時期に α -fetoproteinや腹部超音波検査を行うことも検討する。

文 献

- 1) 石川秀樹, J-FAPP Study Group: 家族性大腸腺腫症に対する癌予防研究(J-FAPP Study)の紹介. 家族性腫瘍 2:16-19, 2002
- 2) 金子安比古: 小児科領域. 家族性腫瘍—新しい研究動向と診療指針(宇都宮讓二監修), Molecular Medicine 別冊, 中山書店, 1998

お知らせ

お知らせ

千里ライフサイエンスセミナー 「タンパク質のクオリティコントロールとその破綻」

日時 2004年9月7日(火)10:00~17:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル
5階ライフホール

主催 財団法人千里ライフサイエンス振興財団

着眼点 種々のストレスや遺伝的変異によって、細胞内にミスフォールドしたタンパク質が蓄積し、凝集するといった事態に対応するため、細胞は何段階もの巧妙なタンパク質品質管理機構を備えている。本セミナーではこのような細胞内におけるタンパク質の品質管理機構の分子基盤と、その破綻としての神経変性疾患をはじめとする、いわゆるフォールディング病についての最新の知見を紹介する。

コーディネーター

京都大学 再生医科学研究所 教授 永田和宏

奈良先端科学技術大学院大学 教授 河野憲二

プログラム

1. 分子シャペロンによる蛋白質の変性・凝集の阻止と回復
東京工業大学 資源化学研究所 教授 吉田賢右
2. 小胞体ストレス感知システムとその可視化
奈良先端科学技術大学院大学 遺伝子教育研究センター 教授 河野憲二
3. 小胞体の品質管理機構—細胞内メカニズム—
京都大学 再生医科学研究所 細胞機能調節学分野 助教授 細川暢子
4. 異常タンパク質を処理する細胞内装置

東京都臨床医学総合研究所 副所長 田中啓二

5. 樹状細胞による抗原クロスプレゼンテーションの機構
樹状細胞生物学研究所 伊那研究所 所長 矢原一郎

6. 運動ニューロン疾患の病態と治療
名古屋大学大学院 医学系研究科 神経内科 教授 祖父江 元

7. ミスフォールド蛋白質とパーキンソン病
理化学研究所 脳科学総合研究センター
運動系神経変性研究チームチームリーダー 高橋良輔
参加費 会員(大学・官公庁職員, 当財団の賛助会員)
3,000円, 非会員 5,000円, 学生 1,000円

定員 300名

申込方法 氏名, 〒所在地, 勤務先, 所属, 電話およびFAX番号を明記の上, 郵便, FAXまたはE-mailで下記宛にお申込み下さい。事務局より受付の通知を返送いたしますので, そこに記載した振込先口座に参加費をお振込み下さい。入金を確認後, 通常2週間以内に領収書兼参加証をお届けいたします。

申込先

財団法人千里ライフサイエンス振興財団 セミナーU1係

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル8階

☎06-6873-2001 FAX: 06-6873-2002

E-mail: tnb-lsf@senri-lc.co.jp

URL: <http://www.senri-lc.co.jp>

大腸がん予防と栄養・食事

Isbikawa, Hideki 石川秀樹 兵庫医科大学 家族性腫瘍部門

Key word

大腸がん, がん予防, 生活習慣

はじめに

大腸は回盲部で小腸とつながり、肛門まで続く管腔臓器であり、盲腸、結腸（上行結腸・横行結腸・下行結腸・S状結腸）、直腸に分かれる（図1）。

結腸と直腸では、がんの発生因子は異なり、環境要因に影響を受けやすいのは結腸である。日本人が米国に移住すると、結腸がんの罹患率が顕著に上昇する。このことは、結腸がんの発生は環境要因の影響がきわめて強いことを示している。

日本において大腸がんは急激に増加し、現在では欧米並みに高率となった。とくに、男性で結腸がんの増加が著しい。しかし、1990年代に入り、罹患率の増加は止まりつつある¹⁾。

世界がん研究基金（WCRF）と米国がん研究財団（AICR）は、世界中で行われた疫学的研究論文を集め、がんと食物、栄養、身体活動との関係を、「確実」「ほぼ確実」「可能性あり」「証拠不十分」の4段階に評価した（表1）²⁾。身体活動と野菜は大腸がんを防ぐことが確実、アルコールと赤身肉の摂取は大腸がんを促進することがほぼ確実とされている。

日本における結腸がんはなぜ増加したのであろうか。本稿では、日本で結腸がんが増加した理由を、因果関係がほぼ確実以上と考えられている、身体活動、野菜、アルコール、赤身肉から考察する。

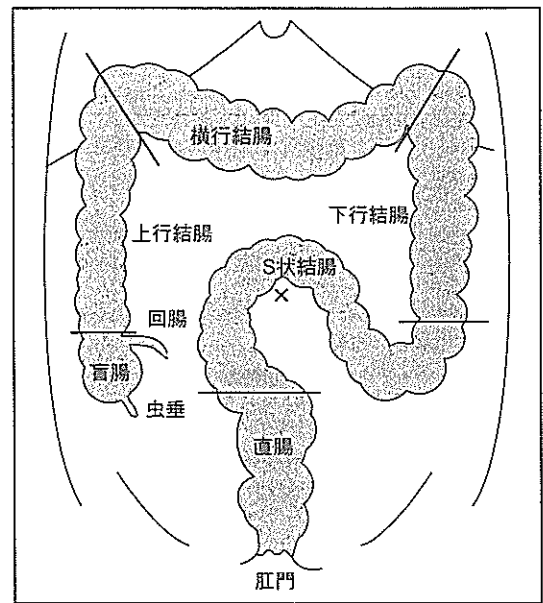


図1 大腸

身体活動

身体活動は結腸がんの発生を予防することが確実と考えられている。その影響は男性で顕著である。結腸がん以外では、乳がんと肺がんの発生も予防する可能性が示されている。

信頼性の高い結果が得られるコホート研究では、そのすべての報告で身体活動は結腸がんを予防することが示されている。また、これらの研究からは、身体活動は直腸がんを予防することができないと考えられている。身体活動の種類については、仕事でも余暇で行うスポーツでも、同じ効果が得られている。

●有効な運動

大腸がんを予防するために有効な運動内容は、まだ定まっていない。WCRF/AICRの報告では、職業的な身体活動が中程度以下ならば、1日に1時間の速歩かそれに匹敵する運動と、さらに1週間に少なくとも合計1時間の活発な運動を勧めている。日本では田中ら³⁾が、一般的な健康増進・疾病予防のためにニコニコペース運動を提唱している³⁾。ニコニコペースとは、運動により血中の乳酸を上昇させない程度の運動であり、速歩やジョギングなどで健康な中高年の人では1分間の脈拍が100~110ぐらいになる、額に汗がにじむ程度の運動強度である。この程度の運動は、最大酸素摂取量の50%程度に相当する。このニコニコペースを1回あたり30分以上、週に2回以上行うことを田中からは推奨している。

●機序

身体活動が結腸がんを予防する機序はいまだ不明である。身体活動は、腸管蠕動を亢進させて便の排泄を促すこと、ラジカル消去能を高めること、NK細胞活性を高めること、肥満を予防すること、インスリン感受性を高めること、などが知られているので、これらから結腸がんを予防する仮説が考えられている。しかし、免疫能の賦活などであれば、その他の臓器のがんでも発がんを結腸がんと同様に予防してもよいはずであるが、身体活動で明らかに発生を予防するのは結腸がんだけであるため、腸管蠕動亢進など結腸に特異的に作用する発がん予防機序が主体になっていると考えられる。

●日本での影響

身体活動と大腸がんに関係が強いものは、男性、結腸であり、日本で顕著に増加しているのも男性、結腸であること、自動車の普及や仕事内容の変化により、最近の日本人の身体活動は減少してきていると考えられることなどより、日本で大腸がんが急激に増加している主原因として身体活動の減少があると考えられる。

表1 食品、栄養素、身体活動と大腸がん

評価	予防因子	促進因子
確実	身体活動(結腸のみ) 野菜(果物を除く)	
ほぼ確実		赤身肉 アルコール
可能性あり	食物繊維/非でん粉性多糖類 でん粉 カロテノイド	肥満(結腸のみ) 高身長 頻回の食事摂取 砂糖 総脂肪 飽和脂肪酸/動物性脂肪 加工肉 卵 焼きすぎの肉
証拠不十分	消化抵抗性でん粉 ビタミンC ビタミンD ビタミンE 葉酸 メチオニン 穀類 コーヒー	鉄

(WCRF/AICR 報告書から翻訳, 一部改訂)

野菜

野菜の摂取は大腸がんの発生を予防することが確実と考えられている。大腸がんに限らず、口腔がん、咽頭がん、食道がん、肺がん、胃がんも確実に、喉頭がん、膵臓がん、乳がん、膀胱がんもほぼ確実に予防すると考えられ、肝臓がん、卵巣がん、子宮体がん、子宮頸がん、前立腺がん、甲状腺がん、腎がんも予防する可能性が示されている。

野菜と同じく、果物も多くのがんを予防すると考えられているが、WCRF/AICRの報告では果物は大腸がんを予防しないとしている。

野菜の種類としては、β-カロテンを多く含む緑黄色野菜だけに限らず、すべての野菜が大腸がんを予防すると考えられている。量は1年を通じて1日当たり野菜と果物を合わせて400~800g、または5皿以上の多種類の野菜の摂取が勧められている。

●最近の報告

WCRF/AICRの報告の後、大規模なコホート研究がいくつか報告された。それらの報告では野菜を摂取しても大腸がんを予防しないとの結果が多い。Michelsら⁴⁾は、米国の女性看護師88,764人と男性医療職従事者47,325人の合わせて136,089人を対象としたコホート研究を行い、937人の結腸がんと244人の直腸がんが診断されたが、結腸がんも直腸がんも、野菜、果物を多く摂取する者でもリスクは低下しなかったと報告した。Normenら⁵⁾は、オランダの一般住民120,852人を対象としたコホート研究を行い、620人の結腸がんと344人の直腸がんが診断されたが、Michelsらの報告と同様の結果であった。Terryら⁶⁾は、スウェーデンの61,463人の乳がん検診を受診した女性を対象としたコホート研究を行い、291人の結腸がんと159人の直腸がんが診断されたが、1日に野菜や果物を1.5皿以下しか食べない集団でのみ結腸がん、直腸がんのリスクが増加すると報告した。野菜・果物を1日に1.5皿しか摂取しないということは、きわめて野菜の摂取量が少ないと考えられ、このようにきわめて摂取量が少ない場合以外は、積極的に野菜の摂取量を増やしても、大腸がんの予防はできないと考えられた。これらのコホート研究は、大規模で十分な準備のもとで行われたものであり、得られた結果の信頼性はとても高い。これらの結果より、きわめて野菜の摂取量が少ない場合を除いて、野菜の摂取を勧める根拠は少なくなったと考える。

●機序

野菜の摂取により大腸がんが予防される機序としては、緑黄色野菜に多く含まれるカロテノイドや野菜全般に多く含まれるビタミン、ポリフェノール、フラボノイド、葉酸、フィチン酸などによる抗酸化作用などが考えられている。

●日本での影響

日本ではかなり以前より野菜の摂取量は増え続けていることより、日本での大腸がんの増加に野

菜の摂取はほとんど関与していないと考える。しかし、日本でも30歳未満では、野菜の摂取量がかなり少ない者も多く、今後、大腸がんの増加に関与する可能性が懸念される。

●食物繊維について

食物繊維が大腸がんを予防すると考えられるようになったのは、1971年にパーキット博士がアフリカの人に大腸疾患が少ないのは食物繊維を多く含む食品を摂取しているからであろう、と報告したことからはじまる。その後、各国の食物繊維の摂取量と大腸がんの発生率に負の相関があること、食物繊維の摂取量の減少した日本では大腸がんの増加が認められること、症例対照研究で食物繊維の摂取が大腸がんの発生を予防する可能性を示した研究が多数報告されたことなどより、食物繊維は大腸がんを予防することが広く信じられるようになった。

しかし、より信頼性が高い研究方法であるコホート研究（多人数の食生活を把握してから、その集団を長期間追跡して大腸がんの発生状況を調べる研究）では、食物繊維の摂取量と大腸がん、大腸腺腫の発生に関係はみられなかった報告が多い。

食物繊維が大腸がんを予防するかどうかを証明するもっとも確実な方法は無作為割付臨床試験（試験参加者を無作為に2群に分けて、一つの群にのみサプリメントなどで食物繊維を投与し、大腸腺腫の発生の差を調べる研究）である。食物繊維による無作為割付臨床試験はこれまでに5つが報告されている。カナダとオーストラリアで行われた試験では食物繊維により、大腸がんの前がん病変である腺腫の発生は予防できず、米国で行われた2つの試験の1つでは、食物繊維を多く摂取すると逆に多数の腺腫が発生する結果になった。欧州で行われた研究では食物繊維を多く食べると1.7倍も腺腫の発生が増加した。もっとも信頼性の高い研究である無作為割付臨床試験の2つで食物繊維が大腸腺腫の発生を促進したことは、きわめて重要な知見と考えられる。これらのことより、大腸がんを予防するために食物繊維をサプリーメン

トとして摂取することは勧められないと考えられる。

アルコール

アルコールの摂取は、大腸がんの発生を促進することがほぼ確実と考えられている。大腸がんに限らず、口腔がん、咽頭がん、食道がん、肝臓がんでは確実に、乳がんでもほぼ確実に促進すると考えられ、肺がんでも促進する可能性が示されている。

アルコールは適量であれば心筋梗塞や脳梗塞の予防に有用との知見が多いが、アルコールの摂取により予防できるがんはなく、少量でも飲酒を勧める根拠はない。WCRF/AICRの報告でもがんの予防のためには飲酒は勧められないとしている。どうしても飲酒をする場合は、1日あたり男性は2杯以下、女性は1杯以下に抑えることを勧めている。ここでいわれている1杯は、日本酒なら半合、ワインならグラス1杯、ウイスキーなら水割り1杯、ビールなら250 mlに相当する。なお、女性のほうが飲酒推奨量が低いのは、男性のほうが心筋梗塞になりやすく少量の摂取ならその予防に役立つこと、女性は飲酒により乳がんになる可能性が高まることを考慮しているからである。

●機序

アルコールの摂取により大腸がんの発生が促進される理由として、アルデヒドによる細胞障害、アルコール摂取によるビタミンB群や葉酸などの栄養素の欠乏、アルコール摂取による下痢にともなう大腸粘膜の障害、アルコール摂取にともなう脂肪やエネルギーの過剰摂取などが考えられている。アルデヒド脱水素酵素が欠損した体質では、アルコール多飲によりがんの発生が多いことより、アルデヒドによる細胞障害は主な原因の一つと考えられる。

●日本での影響

近年、日本では飲酒量の増加が著しい。したがって、日本における大腸がんの罹患率の上昇には

飲酒が関与していると考えられる。

赤身肉

赤身肉の摂取は、大腸がんの発生を促進することがほぼ確実と考えられている。大腸がんに限らず、膵臓がん、乳がん、前立腺がん、腎がんでも促進する可能性が示されている。ここでいう赤身肉とは、日本人の場合、ほとんど豚肉、牛肉のことである。

WCRF/AICRの報告では、赤身肉の摂取は1日に80g未満におさえる、できれば赤身肉の代わりに魚類や鳥肉類を摂取することが望ましい、としている。また、調理法として、黒焦げになった食べ物は食べない、肉汁の焦げたものも避ける、直火で焼いた肉類を食べるのは控えることを勧めている。

●機序

赤身肉が大腸がんの発生を促進する理由として、動物性脂肪やコレステロールの過剰摂取による胆汁酸分泌の増加、鉄の過剰摂取によるフェントン反応によるヒドロキシラジカルの生成、調理で発生する焦げに含まれるヘテロサイクリックアミンやその代謝物であるニトロソ化合物の作用、エネルギーの過剰摂取などが考えられている。

●日本での影響

日本では赤身肉の摂取量は1995年頃まで増加しており、大腸がんの罹患率の増加に寄与している可能性が考えられる。しかし、日本では、最近になっても鳥肉類を含めても80g前後しか肉類を摂取していないため、大腸がんの増加に赤身肉の摂取がどの程度関与しているのかは不明であり、また、日本人で80g以下が大腸がん予防のために望ましい量かどうか、さらなる検討が必要であろう。

●脂肪・その他について

なお、大腸がんを促進する要因として、赤身肉はほぼ確実としているが、全脂肪や飽和脂肪酸、

動物性脂肪, 加工肉, 焦げた肉は可能性ありにとどまっている。その理由は, 赤身肉に関しては, 症例対照研究やコホート研究で, ほとんどの研究が大腸がんを促進するとの結果を示しているのに対して, それ以外では一定の傾向が示されていないからである。たとえば, リノール酸などの多価不飽和脂肪酸に関しては, WCRF/AICR の報告では3つのコホート研究と7つの症例対照研究を示しているが, それらの結果に一定の傾向はなく, 判断できないとしている。

現在の知見で行うべき 大腸がん予防のための生活・食事指導

以上より, 日本で大腸がんが急増した原因として, 身体活動の低下とアルコール飲酒量の増加が確実, 赤身肉の摂取量の増加は可能性が強いと思われる。野菜の摂取はほとんど関与していないと考えられた。

現在の知見で行うべき大腸がん予防のための生活, 食事指導としては, 身体活動を高めること, アルコール摂取を制限すること, 赤身肉の摂取を適量にすること, きわめて野菜の摂取量の少ない者には野菜の摂取を勧めることである。しかし, 過度な運動は害があることは明らかであり, また, 日本では赤身肉の摂取量が少ない人も少なからずいることより, 画一的な指導は問題があろう。体力調査や食事調査を行い, 個別に行う指導が理想と考える。明らかに根拠のある知見はまだまだ少

ないことを理解し, それらの情報を適切に示し, 最終的には患者が自己決定によって, 食事内容を選択してもらうことが重要である。

なお, がん全体の予防のための勧告としては WCRF/AICR の報告として, 「がん予防のための食生活 14 カ条」に禁煙を加えた「がん予防 15 カ条」があり, それを日本がん疫学研究会が WCRF/AICR の日本人への適用性を中心にまとめたものが 1998 年に「生活習慣と主要部位のがん」⁷⁾として報告されている。

文献

- 1) Tajima, K., Kuroishi, T., Oshima, A. (Eds.), Japanese Cancer Association: Cancer mortality and morbidity statistics. Japan Scientific Societies Press. Tokyo, 2004.
- 2) World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research: Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, 1997.
- 3) Tanaka, H., Shindo, M.: The benefits of low intensity training. *Ann. Physiol. Anthropol.*, 11:365-368, 1992.
- 4) Michels, K.B., Giovannucci, E., Josphura, K.J. et al.: Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 92: 1740-1752, 2000.
- 5) Normen, A.L., Brants, H.A.M., Voorrips, L.E. et al.: Plant sterol intakes and colorectal cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, 74: 141-148, 2001.
- 6) Terry, P., Giovannucci, E., Michels, K.B. et al.: Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk for colorectal cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 93: 525-533, 2001.
- 7) 日本がん疫学研究会がん予防指針検討委員会編: 生活習慣と腫瘍部位のがん, 九州大学出版会, 1998.

* * *

大阪教育大学紀要
第Ⅱ部門 社会科学
生活科学
第53巻 第1号
(平成16年9月)

MEMOIRS OF OSAKA
KYOIKU UNIVERSITY
Ser. II Social Science and
Home Economics
Vol.53 No.1
(September 2004)

大腸腫瘍発生に及ぼす食事の影響
—大規模介入試験のデータをもとに(1)—

中村 富子*・竹山 育子*・石川 秀樹*・奥田 豊子**

*兵庫医科大学家族性腫瘍部門・**生活環境講座

大腸腫瘍発生に及ぼす食事の影響 —大規模介入試験のデータをもとに(1)—

なかむら とみ 富 予・ なけ やま 竹 山 育 子・ いし かわ ひで 石 川 秀 樹・ おく だ とよ 奥 田 豊 子

*兵庫医科大学家族性腫瘍部門・**生活環境講座

(平成16年3月31日 受付)

日本では、大腸癌の罹患率が増加しており、その原因として食生活の西洋化による脂肪摂取量の増加が示唆されている。そこで、本研究では、食事指導で脂肪摂取量を減らすことにより大腸癌の発生を予防できるか否かを検討した。大阪府立成人病センターで行われた大腸癌予防のための「無作為割付臨床試験」の参加者で、多発性大腸腫瘍患者367名を解析の対象とした。食事調査は平日連続3日間食事記録法を用い、その結果をもとに脂肪エネルギー比率が全摂取エネルギーの18~22%になるように指導した。参加時の食事調査は1993年6月から1998年4月に実施し、4年目の大腸内視鏡検査は2002年2月に終了した。

脂肪エネルギー比率が18~22%の範囲の人は、試験参加時に比べ3ヶ月目では有意に増えた。3ヶ月目の脂肪エネルギー比率が18~22%の群に対して、22%以上の群で4年目の大腸腫瘍発生の相対危険度は有意に低くなった(RR:0.68,95%CI:0.55-0.85)。脂肪エネルギー比率を5群に分けた結果では、脂肪エネルギー比率が最も低い(<18.4%)群に対して、脂肪エネルギー比率が24.1~27.2%の群が最もリスクが低くなった(RR:0.56,95%CI:0.40-0.79)。リノール酸は摂取量が増えるにつれ、相対危険度は低くなった。大腸腫瘍発生を予防するには、脂肪エネルギー比率は24%~27%が望ましく、リノール酸が不足すると大腸腫瘍の発生が促進される可能性が示された。

キーワード：大腸癌，食事指導，脂肪エネルギー比率，リノール酸，介入試験

I はじめに

近年、日本人の食生活は大きく変化した。平成13年国民栄養調査結果 [1] によると、昭和35年頃より脂質、とくに動物性脂質の摂取量が著しく増加している。食生活の変化とともに、日本における疾病構造も大きく変化し [2]、癌や心疾患が顕著に増加した。癌の部位別では、大腸癌の罹患率が特に増加しており、2015年には、大腸癌の罹患率がもっとも高くなると推定されている [3]。日本における大腸癌の罹患率の増加は脂肪摂取量の著しい増加と呼応しており、脂肪摂取量と大腸癌の間には関係があることが示唆されている。

そこで、本研究では、食事指導で脂肪エネルギー比率を全摂取エネルギーの18~22%にすることにより大腸腫瘍(早期癌および前癌病変である腺腫)の発生を予防できるか否かを検討した。これまでに、脂肪摂取量に関する食事介入を行い、その大腸腫瘍発生の予防効果を検討した臨床試験の報告 [4, 5] は少なく、本邦での報告はない。また、大腸癌の発生に及ぼす食事の影響を調べる疫学的研究 [6-8] は、ほとんどが半定量食物摂取頻度調査票を用いたものであり、全員に連続3日間食事記録法を行った報告はない。

脂肪エネルギー比率を18~22%にする食事指導の効果を3ヶ月目の食事内容から検討し、次に脂肪エネルギー比率を18~22%にする食事指導が大腸腫瘍の発生を予防したか否かを調べた。

II 研究方法

1. 対象者

対象者は食物繊維と乳酸菌製剤による大腸癌予防のための「無作為割付臨床試験」[9]に参加した大腸癌高危険度群とされる多発性大腸腫瘍患者である。対象者の条件は、大腸内視鏡検査にて組織学的に大腸腫瘍（癌、腺腫）と診断された病巣が2個以上存在し、それらの腫瘍をすべて内視鏡的に摘除し、根治的治療ができた者とした。その他の条件として年齢は40歳から65歳、大腸内視鏡検査で大腸全体の観察ができていないこと、虫垂切除術を除く腸管切除術の既往及び現在悪性疾患のない者である。すべての参加者より書面によるインフォームドコンセントを得た。目標症例数は400名である。

2. 大腸内視鏡検査

大腸内視鏡検査は4年目に実施した。肛門から盲腸までの大腸全体を観察した。大腸内視鏡検査は、常に2名の医師により行われた。内視鏡的に明らかに過形成性ポリープと判断できるもの以外の隆起性病変はすべて摘除して、組織学的検査を行った。

3. 身体計測

参加時に身長、体重、既往歴、家族歴を把握した。体重は上着だけを脱がせ、着服のまま測定し、あとから1kgを引いて求めた。

4. 食事調査

1) 食事調査方法

食事調査は平日連続3日間食事記録法を用い、栄養素摂取量の計算には、大阪府立成人病センター集団検診第一部の開発した栄養計算データベースプログラムを用いた。この栄養計算プログラムは「四訂日本食品標準成分表」、科学技術庁資源調査会編「日本食品食物繊維成分表」、「日本食品脂溶性成分表」、地方衛生研究所全国協議会編「食物繊維成分表」を用いている。成分表に記載のない食品の食物繊維量、脂肪酸についても可能な限り文献で求め、文献にないものについては分析されている類似の食品から推定して入力した。サプリメント等の健康食品、介入試験の小麦ふすまビスケットの摂取状況に関しては、今回の食事評価には加えなかった。

2) 食事指導目標

食事指導の目標は、脂肪エネルギー比率の適正化である。総摂取エネルギーのうち、脂肪の占める割合が18~22%になるように指導した。専用のパンフレットを作成し、それを使用して食事指導を行った。パンフレットの内容は①動物性食品から脂肪を減らす工夫、②油の使用量を減らす工夫、③揚げ物の油を減らす工夫、④外食料理から油を減らす工夫、⑤適正な脂肪量になる食品構成表である。脂肪エネルギー比率適正化の受容性の評価は、

3ヶ月目の食事調査にて行い、必要ならば食事指導を行った。

4. 統計解析

統計処理には、Excel及びSPSS統計解析ソフトVer.10を用いた。各栄養素はt検定を行う際、必要に応じColditzらの方法 [10] によって対数に変換した。各栄養素のエネルギー補正には残差法 [10] を用いた。求められた残差に各栄養素の平均値を足し、エネルギー補正栄養素摂取量とした。統計的有意水準は5%未満とした。

III 結果

1. 対象者の特徴

募集期間内に対象者の条件に合致した患者が470名受診した。この全員に試験参加を呼びかけ、410名(87%)が参加を同意し、そのうち406名が試験参加時に食事調査を受けた。初回の食事調査期間は1993年6月から1998年4月の間に行い、4年目の内視鏡検査は2002年2月に終了した。試験参加時に食事調査を実施した406名中、3ヶ月目の食事調査・食事指導も行い、4年目の大腸内視鏡検査を受検したのは367名であった。これら367名の体格を表1に示す。身長、体重ともに国民栄養調査 [11] の体位やBMIの平均値と同程度であった。

表1 対象者の年齢・体格^{a)}

	男性 (n=299)	女性 (n=68)	全体 (n=367)
年齢(歳)	58.7 ± 6.2	60.1 ± 6.4	59.0 ± 6.3
身長(cm)	166.5 ± 6.0	153.4 ± 4.5	164.2 ± 7.7
体重(kg)	65.0 ± 9.4	53.6 ± 6.7	62.9 ± 10.0
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 2.6	22.8 ± 2.8	23.3 ± 2.7

^{a)} 平均値 ± 標準偏差

試験参加時食事調査の年代別エネルギー摂取量と脂肪エネルギー比率について平成11年国民栄養調査 [11] との比較を表2に示す。60歳代女子を除いて、平成11年国民栄養調査の結果に比べてエネルギー摂取量は約100kcalほど低い値であった。脂肪エネルギー比率は、60歳代男女を除いて1~2%低い値であった。

表2 試験参加時食事調査の年代別栄養素等摂取量

栄養素等	男性			女性		
	n	対象者 ^{a)}	国調 ^{b)}	n	対象者 ^{a)}	国調 ^{b)}
エネルギー (kcal)						
40~49歳	66	2160 ± 337	2309	10	1687 ± 228	1861
50~59歳	155	2210 ± 409	2294	32	1729 ± 364	1877
60歳代	78	2101 ± 310	2215	26	1852 ± 240	1778
全体	299	2171 ± 372		68	1770 ± 309	
脂肪エネルギー比率 (%)						
40~49歳	66	24.5 ± 4.8	25.8	10	26.5 ± 6.4	28.1
50~59歳	155	22.5 ± 5.5	24.4	32	24.8 ± 4.3	26.2
60歳代	78	22.6 ± 4.6	22.8	26	25.5 ± 4.4	24.4
全体	299	23.0 ± 5.2		68	25.3 ± 4.7	

^{a)} 平均値 ± 標準偏差

^{b)} 国民栄養調査結果 (平成11年)

2. 大腸内視鏡検査の結果

4年目の大腸内視鏡検査の結果を表3に示す。男性では、52.5%、女性では47.1%、全体では51.5%の参加者に新たな大腸腫瘍が発生した。

表3 4年目の大腸内視鏡検査の結果

	腫瘍なし	腫瘍あり
男性	142(47.5%)	157(52.5%)
女性	36(52.9%)	32(47.1%)
全体	178(48.5%)	189(51.5%)

3. 食事指導後の食事変容

試験参加時と3ヶ月目食事調査時の栄養素等摂取量の平均値の変化を表4に示す。試験参加時に比べ3ヶ月目では、ほとんどの栄養素摂取量は有意に減少した。エネルギー摂取量は100kcal以上減少した。1000kcalあたりの栄養素摂取量は、タンパク質 ($p < 0.01$), リン ($p = 0.01$), カリウム ($p = 0.04$), ビタミンB₂ ($p = 0.03$), ナイアシン ($p = 0.02$) などの栄養素は有意に増加していた。脂肪酸計 ($p < 0.01$) では有意に減少していた。脂肪エネルギー比率は23.4%から22.9%になったが、有意な減少ではなかった ($p = 0.08$)。

表4 試験参加時と3ヶ月目食事調査時の栄養素等摂取量の変化

栄養素等	栄養素等摂取量 ^{a)}			1000kcalあたりの栄養素等摂取量 ^{a)}		
	試験参加時 (n=367)	3ヶ月目 (n=367)	p-value ^{b)}	試験参加時 (n=367)	3ヶ月目 (n=367)	p-value ^{b)}
エネルギー (kcal)	2096 ± 392	1961 ± 359	<0.01	40.1 ± 5.7	41.2 ± 5.5	<0.01
タンパク質総量 (g)	83.6 ± 17.0	80.3 ± 15.8	<0.01	22.5 ± 5.5	23.3 ± 5.4	0.10
動物性タンパク質 (g)	47.0 ± 13.5	45.6 ± 13.0	0.07	17.6 ± 2.9	17.9 ± 3.2	<0.02
植物性タンパク質 (g)	36.6 ± 7.7	34.7 ± 7.5	<0.01	26.0 ± 5.7	25.5 ± 5.7	0.08
脂質総量 (g) ^{c)}	54.3 ± 14.9	49.7 ± 13.9	<0.01	12.9 ± 4.1	12.8 ± 4.1	0.75
動物性脂質 (g)	27.0 ± 9.8	25.1 ± 9.3	<0.01	13.1 ± 4.2	12.6 ± 4.0	0.06
植物性脂質 (g) ^{c)}	27.2 ± 9.5	24.6 ± 8.7	<0.01	131 ± 20	131 ± 19	0.56
糖質 (g)	274 ± 64	255 ± 53	<0.01	650 ± 240	612 ± 213	<0.01
カルシウム (mg)	1185 ± 258	1131 ± 227	<0.01	569 ± 95	582 ± 95	0.01
リン (mg)	11.4 ± 2.8	11.0 ± 2.9	0.01	5.5 ± 1.3	5.7 ± 1.4	0.11
鉄 (mg) ^{c)}	4450 ± 1126	4267 ± 1152	<0.01	2147 ± 501	2192 ± 511	0.14
ナトリウム (mg)	3054 ± 740	2915 ± 717	<0.01	1474 ± 342	1511 ± 371	0.04
カリウム (mg) ^{c)}	427 ± 1002	426 ± 947	0.02	199 ± 409	215 ± 467	0.28
レチノール (μg) ^{c)}	2901 ± 1639	2821 ± 1869	0.01	1409 ± 793	1485 ± 1068	0.83
カロテン (μg) ^{c)}	3054 ± 3528	3005 ± 3338	0.11	1456 ± 1450	1550 ± 1662	0.84
ビタミンA (IU) ^{c)}	1.07 ± 0.29	1.00 ± 0.30	<0.01	0.51 ± 0.12	0.52 ± 0.14	0.98
ビタミンB1 (mg) ^{c)}	1.66 ± 0.46	1.59 ± 0.41	0.07	0.80 ± 0.19	0.82 ± 0.20	0.03
ビタミンB2 (mg) ^{c)}	18.2 ± 5.1	17.9 ± 5.1	0.20	8.7 ± 2.1	9.1 ± 2.1	0.02
ナイアシン (mg) ^{c)}	131 ± 61	121 ± 61	<0.01	64 ± 30	63 ± 34	0.31
コレステロール (mg) ^{c)}	430 ± 167	398 ± 155	0.03	205 ± 72	203 ± 70	0.65
脂肪酸計 (g)	47.3 ± 13.4	43.2 ± 12.5	<0.01	22.7 ± 5.2	22.1 ± 5.2	<0.01
飽和脂肪酸 (g)	14.5 ± 4.7	13.2 ± 4.1	<0.01	6.9 ± 1.9	6.8 ± 1.9	0.14
一価不飽和脂肪酸 (g)	18.9 ± 6.1	17.3 ± 5.9	<0.01	9.1 ± 2.5	8.8 ± 2.5	0.12
多価不飽和脂肪酸 (g)	13.8 ± 3.9	12.7 ± 3.6	<0.01	6.6 ± 1.6	6.5 ± 1.5	0.11
n-3脂肪酸 (g) ^{c)}	3.37 ± 1.27	3.10 ± 1.14	0.01	1.62 ± 0.55	1.58 ± 0.50	0.46
n-6脂肪酸 (g) ^{c)}	10.39 ± 3.06	9.54 ± 2.90	<0.01	5.00 ± 1.32	4.89 ± 1.28	0.15
リノール酸 (mg)	10173 ± 3035	9336 ± 2883	<0.01	4901 ± 1320	4793 ± 1275	0.16
リノレン酸 (mg) ^{c)}	1803 ± 683	1659 ± 625	0.01	867 ± 301	851 ± 280	0.48
アラキドン酸 (mg) ^{c)}	180 ± 68	167 ± 63	0.04	86 ± 29	85 ± 27	0.67
ω-3脂肪酸 (mg) ^{c)}	476 ± 346	439 ± 314	0.11	227 ± 161	222 ± 150	0.68
ω-6脂肪酸 (mg) ^{c)}	130 ± 96	116 ± 79	0.05	62 ± 45	59 ± 38	0.42
ω-3脂肪酸 (mg) ^{c)}	804 ± 489	743 ± 438	0.049	384 ± 224	375 ± 205	0.63
水溶性食物繊維 (g)	3.4 ± 1.2	3.2 ± 1.3	<0.01	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.7	0.70
不溶性食物繊維 (g)	11.9 ± 3.1	11.4 ± 3.3	<0.01	5.8 ± 1.5	5.9 ± 1.8	0.06
食物繊維総量 (g)	15.2 ± 4.1	14.5 ± 4.4	<0.01	7.4 ± 2.0	7.5 ± 2.3	0.12
塩分 (g)	11.4 ± 2.9	10.9 ± 2.9	<0.01	5.5 ± 1.3	5.6 ± 1.3	0.14
栄養比率						
脂肪エネルギー比率 (%)	23.4 ± 5.2	22.9 ± 5.1	0.08			
n-6/n-3比	3.3 ± 1.1	3.3 ± 1.1	0.79			
P/S比	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.90			

a) 平均値±標準偏差

b) paired t-testによる

c) 自然対数に変換後、paired t-test

図1に脂肪エネルギー比率が18%未満の人、18~22%の範囲の人、22%以上の人の試験参加時から3ヶ月目へ的人数変化を示す。指導目標とした18~22%の範囲の人は95人から112人と有意に増加していた。しかし、18%未満の人の割合も52人から62人に増加していた。

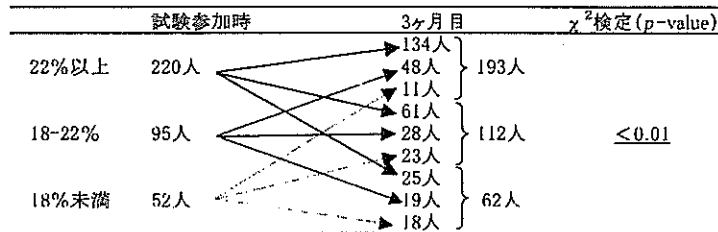


図1 試験参加時と3ヶ月目食事調査時の脂肪エネルギー比率別的人数変化

3. 食事変容と大腸腫瘍発生との関連

3ヶ月目の脂肪エネルギー比率について、指導目標とした18~22%の群に対する、18%未満の群、22%以上の群の相対危険度を示す(図2)。脂肪エネルギー比率が22%以上の群のほうが大腸腫瘍発生の相対危険度は有意に低下した(相対危険度(Relative risk:RR):0.68,95%信頼区間(confidence interval:CI):0.55-0.85)。

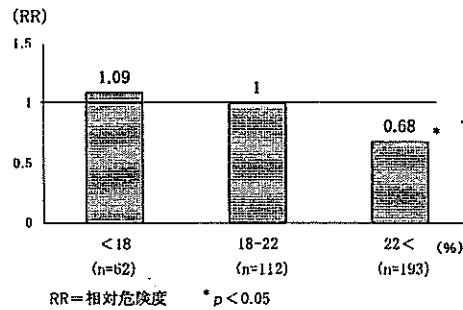


図2 3ヶ月目食事調査時の脂肪エネルギー比率と大腸腫瘍発生

表5-1, 2に3ヶ月目の栄養素等摂取量と4年目の大腸腫瘍発生の相対危険度を示す。栄養素はエネルギー補正後の値を用いた。脂質は多く摂取するほど、相対危険度が低下する傾向があり、とくに女性では47.7 g 未満の群に対して56.6 g 以上の群は有意に低下した。(RR:0.48,95% CI:0.24-0.96)。動物性脂質、植物性脂質ともに多く摂取するほど、相対危険度が低下する傾向があったが、植物性脂質のほうがより低下した。

飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸ともに多く摂取するほど、相対危険度が低下する傾向があった。飽和脂肪酸では、10.4 g 以下の群に対する15.9 g 以上の群では有意に低下した(RR:0.53,95% CI:0.37-0.76)。とくに女性では著しく低下した(RR:0.37,95% CI:0.16-0.86)。一価不飽和脂肪酸も13.1 g 以下の群に対する15.7 g 以上の3群はすべて有意に低下した。

n-3脂肪酸、n-6脂肪酸ともに、多く摂取するほど、相対危険度が低下する傾向があったが、女性のn-3脂肪酸には一定の傾向がみられなかった。

脂肪酸別にみると、リノール酸は多く摂取するほど、用量依存的に相対危険度が低下す

る傾向があった。特にリノール酸7.23 g未満の群に対して11.31 g以上の群は有意に低下した (RR:0.68, 95%CI:0.49-0.95)。リノレン酸も低下傾向を示した。アラキドン酸, イコサペンタエン酸, ドコサペンタエン酸, ドコサヘキサエン酸には一定の傾向はみられなかった。

表5-1 3ヶ月日における栄養素等摂取量^{a)}と4年口腫瘍発生の相対危険度

栄養素等	男性(n=298)			女性(n=66)			全体(n=367)		
	n	摂取量	相対危険度(95%CI)	n	摂取量	相対危険度(95%CI)	n	摂取量	相対危険度(95%CI)
エネルギー (kcal)	59	<1740	1	22	<1488	1	73	<1649	1
	60	1740-1923	1.08 (0.78-1.51)	23	1488-1744	0.81 (0.47-1.40)	74	1649-1845	0.81 (0.66-1.25)
	60	1923-2096	0.95 (0.67-1.36)	23	1744	0.59 (0.30-1.14)	73	1845-2033	1.03 (0.76-1.38)
	60	2096-2296	0.92 (0.64-1.32)				74	2033-2246	0.83 (0.60-1.16)
	60	2296	1.13 (0.82-1.56)				73	2246	1.05 (0.78-1.41)
タンパク質総量 (g)	59	<72.3	1	22	<75.2	1	73	<72.4	1
	60	72.3-77.7	0.83 (0.61-1.12)	23	75.2-81.2	1.49 (0.82-2.71)	74	72.4-77.2	0.87 (0.66-1.16)
	60	77.7-81.1	0.89 (0.59-1.39)	23	81.2	0.96 (0.47-1.96)	73	77.3-81.0	0.89 (0.67-1.18)
	60	81.1-88.8	0.70 (0.50-0.98)				74	81.0-88.3	0.74 (0.54-1.01)
	60	88.8	0.75 (0.54-1.04)				73	88.3	0.77 (0.57-1.05)
動物性タンパク質 (g)	59	<37.1	1	22	<40.4	1	73	<37.2	1
	60	37.1-42.6	0.81 (0.42-0.87)	23	40.4-46.3	1.24 (0.70-2.22)	74	37.2-42.2	0.68 (0.48-0.92)
	60	42.6-47.9	0.81 (0.60-1.09)	23	46.3	0.88 (0.43-1.71)	73	42.2-47.6	0.83 (0.62-1.09)
	60	47.9-55.6	0.78 (0.58-1.06)				74	47.6-53.7	0.79 (0.60-1.06)
	60	55.6	0.78 (0.58-1.06)				73	53.7	0.80 (0.60-1.07)
植物性タンパク質 (g)	59	<29.9	1	22	<33.1	1	73	<30.2	1
	60	29.9-32.7	0.95 (0.69-1.32)	23	33.1-36.7	1.06 (0.54-2.11)	74	30.2-32.9	1.01 (0.74-1.38)
	60	32.7-35.8	0.95 (0.69-1.32)	23	36.7	1.38 (0.75-2.56)	73	32.9-35.7	1.03 (0.75-1.40)
	60	35.8-38.8	0.92 (0.66-1.29)				74	35.8-38.7	0.99 (0.72-1.35)
	60	38.8	0.86 (0.61-1.22)				73	38.7	0.92 (0.67-1.27)
脂質総量 (g)	59	<39.3	1	22	<47.7	1	73	<40.1	1
	60	39.3-45.3	0.98 (0.73-1.26)	23	47.7-56.8	0.75 (0.44-1.28)	74	40.1-45.7	0.99 (0.77-1.27)
	60	45.3-51.8	0.95 (0.63-1.45)	23	56.8	0.48 (0.24-0.98)	73	45.7-52.2	0.80 (0.60-1.07)
	60	51.8-57.5	0.82 (0.58-1.17)				74	52.2-58.7	0.58 (0.39-0.80)
	60	57.5	0.75 (0.54-1.04)				73	58.7	0.74 (0.55-1.00)
動物性脂質 (g)	59	<18.3	1	22	<22.1	1	73	<18.8	1
	60	18.3-22.1	0.70 (0.57-1.10)	23	22.1-28.9	1.12 (0.67-1.85)	74	18.8-22.4	0.77 (0.57-1.04)
	60	22.1-26.4	0.98 (0.74-1.31)	23	28.9	0.48 (0.22-1.05)	73	22.4-26.6	0.96 (0.75-1.27)
	60	26.4-31.3	0.79 (0.57-1.10)				74	26.6-31.4	0.72 (0.53-0.99)
	60	31.3	0.74 (0.52-1.04)				73	31.4	0.71 (0.52-0.98)
植物性脂質 (g)	59	<17.7	1	22	<23.2	1	73	<18.4	1
	60	17.7-20.9	0.91 (0.68-1.21)	23	23.2-29.2	0.74 (0.41-1.32)	74	18.4-21.7	0.88 (0.67-1.15)
	60	20.9-24.7	0.72 (0.52-1.01)	23	29.2	0.68 (0.38-1.23)	73	21.7-25.1	0.78 (0.57-1.02)
	60	24.7-30.4	0.78 (0.57-1.07)				74	25.1-30.5	0.77 (0.58-1.03)
	60	30.4	0.67 (0.48-0.95)				73	30.5	0.67 (0.48-0.93)
糖質 (g)	59	<222	1	22	<253	1	73	<225	1
	60	222-242	0.98 (0.67-1.44)	23	253-275	0.96 (0.47-1.96)	74	225-245	1.01 (0.73-1.40)
	60	242-262	1.19 (0.84-1.69)	23	275	1.49 (0.82-2.71)	73	245-262	0.89 (0.63-1.26)
	60	262-282	1.05 (0.73-1.52)				74	263-282	1.10 (0.80-1.50)
	60	282	1.30 (0.93-1.82)				73	282	1.22 (0.91-1.65)
カルシウム (mg)	59	<416	1	22	<568	1	73	<426	1
	60	416-518	1.16 (0.85-1.63)	23	568-763	0.95 (0.55-1.65)	74	426-532	1.22 (0.92-1.61)
	60	518-609	1.08 (0.77-1.52)	23	763	0.64 (0.32-1.26)	73	532-634	0.92 (0.67-1.27)
	60	609-760	1.11 (0.80-1.56)				74	624-774	1.04 (0.77-1.41)
	60	760	0.79 (0.53-1.17)				73	774	0.76 (0.53-1.09)
鉄 (mg)	59	<8.6	1	22	<10.1	1	73	<8.6	1
	60	8.6-9.9	1.01 (0.73-1.41)	23	10.1-12.6	0.86 (0.49-1.55)	74	8.6-10.0	1.06 (0.79-1.44)
	60	9.9-11.0	0.98 (0.70-1.37)	23	12.6	0.72 (0.38-1.36)	73	10.0-11.1	0.97 (0.71-1.34)
	60	11.0-12.6	0.89 (0.63-1.27)				74	11.1-13.0	0.93 (0.68-1.29)
	60	12.6	0.95 (0.68-1.34)				73	13.0	0.97 (0.71-1.34)
ナトリウム (mg)	59	<3445	1	22	<3812	1	73	<3471	1
	60	3445-3942	0.86 (0.59-1.24)	23	3812-4553	1.20 (0.58-2.46)	74	3471-3943	0.75 (0.53-1.08)
	60	3942-4425	0.73 (0.49-1.09)	23	4553	1.67 (0.88-3.18)	73	3943-4401	0.79 (0.56-1.12)
	60	4426-5077	1.33 (0.99-1.79)				74	4401-5034	1.27 (0.97-1.67)
	60	5077	1.08 (0.84-1.38)				73	5034	1.13 (0.96-1.34)
レチノール (μg)	59	<104	1	22	<234	1	73	<118	1
	60	104-167	1.17 (0.68-1.61)	23	234-310	1.17 (0.60-2.28)	74	118-189	0.99 (0.73-1.33)
	60	167-244	0.95 (0.67-1.35)	23	310	1.28 (0.67-2.41)	73	189-253	0.98 (0.72-1.31)
	60	244-358	0.92 (0.64-1.31)				74	253-360	0.85 (0.63-1.19)
	60	358	0.95 (0.67-1.35)				73	360	0.88 (0.64-1.20)
カロテン (μg)	59	<1239	1	22	<2187	1	73	<1274	1
	60	1239-1982	1.19 (0.84-1.69)	23	2187-3558	0.72 (0.38-1.38)	74	1274-2085	1.09 (0.81-1.48)
	60	1982-2786	1.09 (0.76-1.57)	23	3558	0.88 (0.49-1.55)	73	2085-2877	0.89 (0.64-1.25)
	60	2786-3932	1.09 (0.76-1.57)				74	2877-4008	1.07 (0.78-1.45)
	60	3932	1.16 (0.81-1.65)				73	4008	1.03 (0.75-1.41)
ビタミンC (mg)	59	<65	1	22	<107	1	73	<68	1
	60	65-89	1.05 (0.74-1.50)	23	107-137	1.04 (0.59-1.85)	74	68-98	0.88 (0.63-1.23)
	60	89-120	0.92 (0.63-1.34)	23	137	0.78 (0.40-1.51)	73	98-127	1.08 (0.80-1.46)
	60	120-161	1.15 (0.82-1.62)				74	127-165	0.83 (0.58-1.20)
	60	161	1.22 (0.88-1.70)				73	165	1.05 (0.78-1.43)

^{a)}エネルギー補正後栄養素摂取量

*有意差ありは罫線囲みで示した。