

表5-2 3ヶ月目における栄養素等摂取量<sup>a)</sup>と4年目腫瘍発生との相対危険度

栄養素等	男性(n=299)			女性(n=88)			全体(n=387)		
	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)
飽和脂肪酸 (g)	59	<9.9	1	22	<13.2	1	73	<10.4	1
	60	9.9-11.6	0.79 (0.59-1.06)	23	13.2-15.2	1.03 (0.84-1.26)	74	10.4-12.0	0.9 (0.70-1.17)
	60	11.8-13.2	0.76 (0.56-1.03)	23	15.2≦	0.37 (0.18-0.86)	73	12.0-13.8	0.81 (0.61-1.07)
	60	13.2-15.8	0.74 (0.54-1.00)				74	13.1-15.1	0.78 (0.57-1.01)
	60	15.8≦	0.69 (0.41-0.84)				73	15.9≦	0.59 (0.37-0.78)
一価不飽和脂肪酸 (g)	59	<12.5	1	22	<16.6	1	73	<13.1	1
	60	12.5-15.2	1.12 (0.86-1.46)	23	16.6-19.5	0.64 (0.37-1.10)	74	13.1-15.7	1.05 (0.83-1.34)
	60	15.2-18.0	0.76 (0.55-1.07)	23	19.5≦	0.45 (0.23-0.88)	73	15.7-18.5	0.67 (0.49-0.93)
	60	18.0-20.9	0.80 (0.41-0.89)				74	18.5-21.2	0.69 (0.50-0.94)
	60	20.9≦	0.62 (0.59-1.13)				73	21.2≦	0.67 (0.49-0.93)
多価不飽和脂肪酸 (g)	59	<9.9	1	22	<12.5	1	73	<10.0	1
	60	9.9-11.6	1.01 (0.75-1.36)	23	12.5-13.9	1.22 (0.72-2.07)	74	10.0-11.8	1.03 (0.79-1.36)
	60	11.8-12.9	0.87 (0.63-1.20)	23	13.9≦	0.61 (0.29-1.28)	73	11.8-13.1	0.93 (0.69-1.24)
	60	12.9-15.1	0.78 (0.53-1.08)				74	13.1-15.1	0.75 (0.54-1.04)
	60	15.1≦	0.79 (0.58-1.11)				73	15.1≦	0.78 (0.55-1.08)
n-3脂肪酸 (g)	59	<2.19	1	22	<2.90	1	73	<2.23	1.00
	60	2.19-2.68	0.75 (0.54-1.04)	23	2.90-3.63	0.78 (0.40-1.51)	74	2.23-2.75	0.85 (0.63-1.14)
	60	2.69-3.28	0.78 (0.57-1.07)	23	3.63≦	1.04 (0.59-1.85)	73	2.75-3.31	0.84 (0.62-1.13)
	60	3.28-3.83	0.63 (0.61-1.12)				74	3.31-3.87	0.92 (0.69-1.22)
	60	≦3.83	0.72 (0.52-1.01)				73	3.87≦	0.77 (0.56-1.05)
n-6脂肪酸 (g)	59	<7.18	1	22	<9.27	1	73	<7.43	1.00
	60	7.18-8.64	1.01 (0.75-1.36)	23	9.27-10.69	1.04 (0.61-1.75)	74	7.43-8.83	0.94 (0.72-1.24)
	60	8.64-9.83	0.90 (0.65-1.23)	23	10.69≦	0.58 (0.27-1.15)	73	8.83-9.99	0.91 (0.69-1.20)
	60	9.83-11.54	0.79 (0.58-1.11)				74	9.99-11.65	0.76 (0.56-1.04)
	60	11.54≦	0.73 (0.51-1.05)				73	11.55≦	0.68 (0.47-0.92)
リノール酸 (g)	59	<7.00	1	22	<9.06	1	73	<7.23	1
	60	7.00-8.40	1.01 (0.75-1.36)	23	9.06-10.5	0.98 (0.55-1.65)	74	7.23-8.64	0.94 (0.72-1.24)
	60	8.40-9.63	0.87 (0.63-1.20)	23	10.5≦	0.64 (0.32-1.26)	73	8.64-9.80	0.89 (0.67-1.18)
	60	9.63-11.30	0.81 (0.58-1.14)				74	9.80-11.31	0.78 (0.58-1.04)
	60	11.30≦	0.73 (0.51-1.05)				73	11.31≦	0.68 (0.49-0.95)
リノレン酸 (g)	59	<1.12	1	22	<1.58	1	73	<1.17	1
	60	1.12-1.42	0.84 (0.44-0.92)	23	1.58-1.89	0.68 (0.36-1.23)	74	1.17-1.50	0.91 (0.68-1.23)
	60	1.42-1.70	0.99 (0.74-1.30)	23	1.89≦	0.74 (0.41-1.32)	73	1.50-1.74	1.02 (0.77-1.38)
	60	1.70-2.11	0.88 (0.65-1.19)				74	1.74-2.11	0.67 (0.44-1.18)
	60	2.11≦	0.69 (0.49-0.98)				73	2.11≦	0.78 (0.58-1.06)
アラキドン酸 (g)	59	<0.11	1	22	<0.14	1	73	<0.11	1
	60	0.11-0.14	0.80 (0.58-1.10)	23	0.14-0.18	1.78 (0.87-3.61)	74	0.11-0.14	0.78 (0.57-1.07)
	60	0.14-0.17	0.99 (0.49-0.98)	23	0.18≦	1.64 (0.79-3.39)	73	0.14-0.17	0.81 (0.60-1.11)
	60	0.17-0.21	0.82 (0.60-1.13)				74	0.17-0.21	0.87 (0.65-1.17)
	60	0.21≦	0.88 (0.65-1.19)				73	0.21≦	0.91 (0.68-1.21)
イコサペンタエン酸 (g)	59	<0.18	1	22	<0.30	1	73	<0.18	1.00
	60	0.18-0.31	1.08 (0.78-1.49)	23	0.30-0.56	1.8 (0.80-3.00)	74	0.18-0.31	1.24 (0.91-1.68)
	60	0.31-0.42	0.89 (0.63-1.27)	23	0.56≦	1.32 (0.65-2.64)	73	0.31-0.44	1.08 (0.76-1.47)
	60	0.43-0.64	0.77 (0.53-1.12)				74	0.44-0.65	0.90 (0.63-1.28)
	60	0.64≦	1.11 (0.81-1.51)				73	0.65≦	1.17 (0.86-1.60)
ドコサヘキサエン酸 (g)	59	<0.05	1	22	<0.03	1	73	<0.05	1
	60	0.05-0.08	1.08 (0.78-1.50)	23	0.03-0.14	1.78 (0.87-3.61)	74	0.05-0.08	1.1 (0.80-1.52)
	60	0.08-0.12	1.05 (0.75-1.46)	23	0.14≦	1.84 (0.79-3.39)	73	0.08-0.12	1.17 (0.86-1.60)
	60	0.12-0.16	0.79 (0.54-1.17)				74	0.12-0.16	0.99 (0.70-1.38)
	60	0.16≦	1.08 (0.78-1.50)				73	0.16≦	1.11 (0.81-1.54)
ドコサヘキサエン酸 (g)	59	<0.39	1	22	<0.55	1	73	<0.39	1
	60	0.39-0.54	0.89 (0.64-1.26)	23	0.55-0.93	1.91 (0.96-3.83)	74	0.39-0.58	1.07 (0.78-1.47)
	60	0.54-0.78	0.95 (0.69-1.32)	23	0.93≦	1.50 (0.71-3.17)	73	0.58-0.78	1.03 (0.74-1.42)
	60	0.78-1.08	0.92 (0.68-1.29)				74	0.77-1.08	1.10 (0.80-1.50)
	60	1.08≦	0.92 (0.68-1.29)				73	1.08≦	1.03 (0.74-1.42)
脂肪エネルギー比率 (%)	59	<18.0	1	22	<21.9	1	73	<18.4	1
	60	18.0-20.8	0.91 (0.68-1.21)	23	21.9-27.3	0.75 (0.44-1.28)	74	18.4-21.0	0.87 (0.67-1.11)
	60	20.8-23.7	0.93 (0.70-1.23)	23	27.3≦	0.48 (0.24-0.98)	73	21.0-24.1	0.80 (0.61-1.04)
	60	23.7-28.4	0.62 (0.35-0.78)				74	24.1-27.2	0.66 (0.40-0.79)
	60	28.4≦	0.72 (0.52-1.01)				73	27.2≦	0.81 (0.45-0.84)

<sup>a)</sup>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。

3ヶ月目の食事調査の結果で得られたリノール酸と大腸腫瘍発生との関連を図3に示す。リノール酸のエネルギー比率では、3.3%未満の群に対して、エネルギー比率が高くなるほど、相対危険度が低下する傾向があり、5.2%以上の群で有意に相対危険度が低下した。体重あたりのリノール酸摂取量は多くなるほど相対危険度は用量依存的に低下していた。106mg未満の群に対する各群の相対危険度はすべて有意であった。

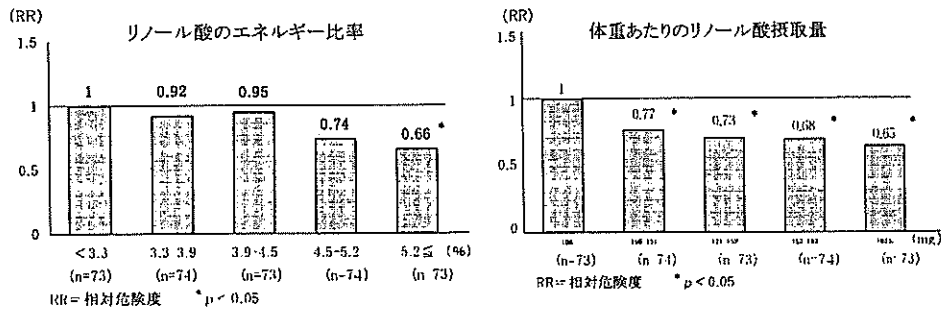


図3 3ヶ月目食事調査時のリノール酸と大腸腫瘍発生の相対危険度

### Ⅲ 考察

第6次改定日本人の栄養所要量 [12] では、脂質の推奨摂取量として脂肪エネルギー比率20~25%が示されているが、大腸癌予防のための日本人に対する詳細な研究はまだされていない。脂肪エネルギー比率は、必須脂肪酸予防の観点から、リノール酸の最低必要量を3%として日本人の平均的食事にあてはめると、およそ13%が最低必要量と考えられること、脂肪エネルギー比率が15%以下であると脳出血の増加、平均寿命が短くなる報告 [13] などから、通常の生活活動の成人では、摂取量の下限を20%と設定された。

日本人のエネルギー比率は昭和30年には8.7%、昭和40年には14.8%と低く、かつては脂肪エネルギー比率を上げることを目標としてきた。しかし、昭和40年代の後半に20%を超えてからも増加が続き、昭和63年には適正範囲の上限とされている25%を超えた。その後も25%以上の値は続いており、過剰摂取による弊害が懸念されている [12]。

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するという作業仮説を立てた。脂肪エネルギー比率が低かった時のほうが大腸癌の罹患率が低かったことから、脂肪エネルギー比率は低いほうが望ましいのではないかと考え、日本人の栄養所要量の下限值20%を目標に、2%ずつの幅を持たせて指導目標値を18~22%とした。

本調査対象者のエネルギー摂取量と脂肪エネルギー比率は、平成11年度の国民栄養調査 [11] と比較するとやや低かった。エネルギー摂取量が低い理由として、本調査対象者は事務職などの比較的体を動かさない職種が多く、生活活動強度が低いことが考えられた。また、脂肪エネルギー比率が低い理由として、対象者はすでに2個以上の大腸腫瘍を保有していると診断され治療を受けているため、その時点で肉類の摂取量を減らすなど、すでに食事変容をしている可能性が考えられた。それ以外は国民栄養調査と同様の傾向が認められ、本研究の対象者はおおむね日本人の一般的集団と一致すると考えた。

試験参加時に比べ3ヶ月目では、エネルギーやほとんどの栄養素が有意に減少した。エネルギー摂取量による影響を取り除くために、1000kcalあたりの栄養素摂取量で比較した結果では、多くの栄養素の有意差はなくなった。脂肪を減らすことを指導の目的にしたが、結果的には総摂取エネルギーが減り、食事量全体が少なくなったと考えられた。

試験参加時に比べ3ヶ月目では、指導目標とした脂肪エネルギー比率18~22%の範囲の人が増加していたことにより、食事指導により食事は変化したと考えられたが、目標達成した参加者は半数以下であり、それほどよい結果ではなかった。

目標とした脂肪エネルギー比率18~22%よりも高い人で、大腸腫瘍発生の相対危険度は逆に減少する傾向が認められ、脂肪エネルギー比率が24.1~27.2%の群が最もリスクが低いという結果になった。

過去の2つの介入試験での食事変容では大腸腫瘍発生の相対的なリスクを低くしなかったと報告している。Tronche Polyp Prevention Study Trial [4] は介入群：脂肪エネルギー比率25%，食物繊維35 g，対照群：脂肪エネルギー比率33%，食物繊維25 gを推奨したが，2年後の大腸腫瘍発生に差はなかったとしている。Polyps Prevention Trial [5] では介入群：脂肪エネルギー比率20%，食物繊維18 g/1000kcal，3.5サービング/1000kcalの果物と野菜を推奨したが，これも2年後の大腸腫瘍発生に差はなかったとしている。Polyps Prevention Trialでの介入群の試験参加時の脂肪エネルギー比率は35.6%であり，介入後4年目の食事調査の結果では23.6%であったと報告している。本研究対象者の脂肪エネルギー比率の平均値は試験参加時で23.4%，3ヶ月目は22.9%であり，これらの研究と比べると，本研究の参加者は脂肪摂取量の少ない集団であった。もとから脂肪摂取量の少ない集団に対し脂肪摂取量を減少させると大腸腫瘍発生のリスクを高める可能性も考えられた。

大腸癌の罹患率の増加は記述疫学研究から食生活の西洋化による脂肪摂取量の増加と関連づけられていたが [14, 15]，最近の多くのコホート研究の結果 [16-18] からは，総脂肪あるいは飽和脂肪酸の摂取量の増加による大腸癌リスクの高まりは支持されていない。

Howeら [19] は世界各国で実施された13の症例対照研究のデータをまとめて解析し，総脂肪，飽和脂肪酸のいずれも大腸癌と関連していないと報告している。

脂肪酸の中で，最も用量依存的に相対危険度を低下させたのはリノール酸であった。Tuynsら [20] は症例対照研究において，リノール酸は一貫して大腸癌のリスクを低下させると報告している。本研究でも，同様の結果が得られた。リノール酸は必須脂肪酸であるが [21]，必要量はまだ確定していない。リノール酸の必要量はエネルギー比率で2.4%と見積もっている文献もあるが [22]，完全静脈栄養患者では不足している期間が長いほど必要量が多くなることを示唆している文献もある [23]。第6次改定日本人の栄養所要量 [12] では，必須脂肪酸予防の観点から，リノール酸の必要量を3%と勧告している。今回の結果では，リノール酸のエネルギー比率が3%を超えて相対危険度は低下しているため，リノール酸の最低必要量は3%より多い可能性も考えられた。

多くの栄養素は不足すると欠乏症が現れるが，多すぎても過剰症がでてくる。リノール酸は必須脂肪酸であるが過剰摂取による弊害も奥山ら [24] により指摘されている。しかし，リノール酸過剰摂取のデータの多くは動物実験によるもの [25-27] である。その動物実験の食餌脂肪含有量はサフラワー油やコーン油で20%であり，Reddyら [26] が実験で用いたコーン油20%含有食餌ではリノール酸のエネルギー比率は17%であった。本研究の3ヶ月目の食事調査結果でのリノール酸エネルギー比率の平均値は4.3%であった。動物実験での結果は本研究の結果よりも著しく多い量での過剰症と考えられた。

Holmesら [28] が，人体の脂肪細胞中のリノール酸含有量と肺癌，乳癌，大腸癌の罹患率との関連を調べた研究では，因果関係は証明できなかったとしている。このことから，「リノール酸は欧米型癌の危険因子ではない」とする意見も示されている [29-32]。

平原ら [33] が，モデル献立から算出した日本人のリノール酸の摂取量は，13 g前後であった。本研究の3ヶ月目の食事調査でのリノール酸摂取量の平均値は9.3 gとそれよりも低く，かなり摂取量の低い集団と考えられた。

中川ら [34] は食事調査と血清脂肪酸との関係で，男女共に加齢により，血清中のリノ

ール酸が低下するが、それは高齢者における脂肪摂取量の不足といった食事内容によることを示している。荒木ら [35] の兵庫県での結果も同様であった。

加齢に伴って脂肪摂取量が減る傾向にある対象者にさらに脂肪エネルギー比率を低くする指導をする際には、リノール酸の不足を十分に顧慮する必要があると考えられた。

### Ⅲ まとめ

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。大腸腫瘍発生のリスクは、目標とした脂肪エネルギー比率18～22%よりも高い人で、逆に減少する傾向が認められ、本研究での研究開始時点の「食事指導で脂肪摂取量を18～22%にすることにより大腸癌を予防することができる」という作業仮説を覆す結果となった。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。

これらの結果より、今回の研究の対象となった40歳から65歳の日本人では、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明らかになった。

### 謝 辞

本研究にご参加いただきました皆様、また調査の実施にご協力いただきました皆様に心よりお礼申し上げます。

### 参考文献

- [1] 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 (2003) 第一出版
- [2] 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成13年わが国の人口動態 ー平成11年までの動向ー (2002)
- [3] 津熊秀明 北川貴子 花井彩 他：がん罹患の将来の動向ー西暦2015年までの全国値推計ー 癌の臨床 38,1-10 (1992)
- [4] McKeown-Eyssen GE, Bright-See E, Bruce WR, et al. : A randomized trial of a low fat high fibre diet in the recurrence of colorectal polyps. J Clin Epidemiol 47, 525-536 (1994)
- [5] Alberts DS, Martinez ME, Roe DL, et al. : Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. N Engl J Med 342,1156-1162 (2000)
- [6] Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. : Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. N Engl J Med 323,1664-1672 (1990)
- [7] Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. : Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. N Engl J Med 340, 169-176 (1999)
- [8] Augustsson K, Skog K, Jagerstad M, et al. : Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon,rectum,bladder,and kidney:a population-based study. Lancet 353, 703-707 (1999)
- [9] Ishikawa H, Akedo I, Suzuki T, et al. : Interventional trial for colorectal cancer prevention in Osaka:

- an introduction to the protocol. *Jpn J Cancer Res* 86, 707-710 (1995)
- [10] Colditz GA, Willette WC, Stampfer MB, et al. : A prospective study of age at menarche, parity, age at first birth, and colony heart disease in women. *Am J Epidemiol* 126, 861-870 (1986)
- [11] 厚生労働省地域・健康増進課生活習慣病対策室：国民栄養の現状 平成11年国民栄養調査成績 (2001) 第一出版
- [12] 健康・栄養情報研究会編：第6次改定日本人の栄養所要量 (1999) 第一出版
- [13] Marmot MG, Syme SL, Kagan A, et al. : Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California : prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors. *Am J Epidemiol* 102, 514-525 (1975)
- [14] Carroll KK, Khor HT : Dietary fat in relation to tumorigenesis. *Prog Biochem Pharmacol* 10, 308-353 (1975)
- [15] Wynder EL, Kajitani T, Ishikawa S, et al : Environmental factors of cancer of the colon and rectum. II. Japanese epidemiological data. *Cancer* 23, 1210-1220 (1969)
- [16] Bostick RM, Potter JD, McKenzie DR, Sellers DR, et al. : Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women. *Cancer Causes Control* 5, 38-52 (1994)
- [17] Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, et al. : Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 122, 327-334 (1995)
- [18] Goldbohm RA, Brandt PA, Veer P, et al. : A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res* 54, 718-723 (1994)
- [19] Howe GR, Aronson KJ, Benito E, et al. : The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer : evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 8, 215-228 (1997)
- [20] Tuyns AJ, Haelterman M, Kaaks R : Colorectal cancer and intake of nutrients : Oligosaccharides are a risk factor, fats are not. A case-control study in Belgium. *Nurt Cancer* 10, 181-196 (1987)
- [21] Burr GO, Burr MM : A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biological Chemistry* 82, 345-367 (1929)
- [22] Hansen AE, Wiese HF, Boelsche AN, et al. : Role of linoleic acid in infant nutrition. Clinical and chemical study of 428 infants fed on milk mixtures varying in kind and amount of fat. *Pediatrics* 31, 171-192 (1963)
- [23] Mascioli EA, Lopes SM, Champagne C, et al. : Essential fatty acid deficiency and home total parenteral nutrition patients. *Nutrition* 12, 245-249 (1996)
- [24] 奥山治美：脂質摂取量の推奨値—会長要約, 脂質栄養学 6, 5-42 (1997)
- [25] Reddy BS, Weisburger JH, Wynder EL : Effect of dietary fat level and dimethylhydrazine on fecal acid and neutral sterol excretion and colon carcinogenesis in rats. *J Natl cancer Inst* 52, 507-511 (1974)
- [26] Reddy BS, Narisawa T, Vukusich D, et al. : Effect of quality and quantity of dietary fat and dimethylhydrazine in colon carcinogenesis in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 151, 237-239 (1976)
- [27] Broitman SA, Vitale JJ, Varrousek-Jakuba E, et al. : Polyunsaturated fat, cholesterol and large bowel Tumorigenesis. *Cancer* 40, 2455-2463 (1977)
- [28] Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, et al. : Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *J Amer Med Assoc* 281, 914-920 (1999)

- [29] Zock PL, Katan MB : Linoleic acid intake and cancer risk:a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 68, 142-153 (1998)
- [30] Guthrie N, Carroll KK : Specific versus non-specific effects of dietary fat on carcinogenesis *Prog Lipid Res* 38;261-271, (1999)
- [31] Bakker N, Van't Veer P, Zock PL : Adipose fatty acid and cancers of the breast,prostate and colon:An ecological study. *Int J Cancer* 72, 587-591 (1997)
- [32] Erickson KL : Is there a relation between dietary linoleic acid and cancer of the breast,colon,or prostate. *Am J Clin Nur* 68,5-7 (1998)
- [33] 平原文子：日本人の食事脂質の質と量の年次変化.脂質栄養学4,73-82 (1995)
- [34] 中川昭生 阿部顕治 福島哲仁 他：山陰地方住民の血清脂肪酸構成.日本公衛誌 5, 228-236 (1986)
- [35] 荒木万嘉 秋山由美 村山ヒサ子 他：兵庫県における住民の血清脂肪酸と栄養摂取状況との関連性について.日本公衛誌 8, 620-629 (1990)

Dietary Effects on the Incidence of Colorectal Tumors  
—Through Dietary Intake Data Obtained from Intervention Trial (1) —

NAKAMURA Tomiyo\*, TAKEYAMA Ikuko\*

ISHIKAWA Hideki\*, OKUDA Toyoko\*\*

\*Laboratory of Hereditary Tumor, Hyogo College of Medicine

\*\*Division of Life and Environment, Osaka Kyoiku University

The incidence of colon cancer is rapidly increasing in Japan. This trend has been attributed to the high-fat diet resulting from westernization of the dietary lifestyle among the Japanese people. To examine whether the dietary instruction on the restriction of fat intake suppresses the development of colorectal tumors, we performed the following dietary intervention.

The subjects were 367 men and women aged 40 to 65 years who underwent surgical removal of two or more colorectal tumors (adenomas and/or early cancers), which were diagnosed histologically. They were recruited to participate in a randomized clinical study at Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular diseases.

The first dietary survey was conducted from June 1993 to April 1998. Colonoscopy in the 4 years after the first survey ended in February 2002. The core purpose of the dietary instruction was to restrict the fat intake so that the energy from fats constituted 18 to 22% of the total energy intake. The subjects were asked to record, on a diet record form, the contents of their meals during the 3 days before consultation, and nutritionists calculated, from these records, the total energy intake and the intake of fats and oils.

The subjects having a fat energy ratio in the range of 18-22% increased significantly 3 months after dietary survey as compared with the results in the first dietary survey. The relative risk of developing one tumor decreased significantly in the group whose fat energy ratio in the 3rd month was more than 22% as compared with the group with a ratio of 18-22% (RR: 0.68, 95% CI: 0.55-0.85).

When the subjects were divided into five groups according to their fat energy ratio, the risk was the lowest in the group whose the fat energy ratio was 24.1-27.2% as compared to the group with the lowest fat energy ratio (<18.4%) (RR: 0.56, 95%CI: 0.40-0.79).

As the intake quantity of linoleic acid increased, the relative risk became low.

The results of our present study suggest that adjusting the fat intake so that the energy from fat constitutes 24-27% of the total energy intake suppresses the development of colorectal tumors. Our survey also suggests that the lack of linoleic acid may promote the development of colorectal tumors.

**Key Words:** colorectal tumors, dietary instruction, fat energy ratio, linoleic acid, intervention study

特集 消化器疾患と食事



# 大腸癌増加と生活習慣

## —食事を中心に

石川 秀樹\* 飯石 浩康\*\*

Key words : 大腸癌, 癌予防, 食物繊維, 脂肪

### 要旨

日本の大腸癌は急激に増加し、現在では、欧米並みに高率である。世界癌研究基金(WCRF)と米国癌研究機関(AICR)が世界中で行われた疫学研究をレビューし、癌と食事・生活の関係を報告した。この報告では、大腸癌を防ぐことが確実であるとするものに身体活動と野菜、大腸癌を促進することがほぼ確実であるとするものにアルコールと赤身肉があげられている。本稿では、大腸癌と身体活動、野菜、アルコール、赤身肉の関係について考察し、日本の大腸癌の急激な増加には、身体活動の低下、アルコール、赤身肉の摂取過多が関与していると考えられることを示した。

(男性 48,661 人, 女性 35,031 人)である。

日本人が米国に移住すると、結腸癌の罹患率が顕著に上昇する。このことは、結腸癌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。世界癌研究基金(WCRF)と米国癌研究機関(AICR)は、世界中で行われた疫学的研究論文を集め、癌と食物、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)<sup>2)</sup>。身体活動と野菜は大腸癌を防ぐことが確実、アルコールと赤身肉の摂取は大腸癌を促進することがほぼ確実とされている。

本稿では、身体活動、野菜、アルコール、赤身肉について、大腸癌との関係を紹介する。

### I. 身体活動

疫学的研究より、身体活動は結腸癌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。結腸癌以外では、乳癌と肺癌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癌

### はじめに

以前には、日本では大腸癌は低率の癌であったが、現在では、大腸癌は急激に増加し、欧米並みに高率となった。とくに、男性、結腸癌の増加が著しい。しかし、1990年代に入り、罹患率の増加は止まってきている<sup>1)</sup>。1997年の全国地域癌登録の推定データでは、大腸癌の1年間の罹患数は83,692人

\*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)

\*\*大阪府立成人病センター消化器内科



表 食品, 栄養, 身体活動と大腸癌

評価	予防要因	促進要因
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/非澱粉性多糖類 澱粉 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	消化抵抗性澱粉 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

(World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research : 1997<sup>2)</sup>より翻訳, 一部改変)

を予防することが示されている。その傾向は男性で顕著である。コホート研究からは身体活動は直腸癌を予防することができないと考えられている。身体活動の種類は、仕事でも余暇で行うスポーツでも、身体活動であれば同じ効果が得られる。

身体活動と大腸癌で関係が強いものは、男性、結腸であり、日本で顕著に増加しているのも男性、結腸と同じであること、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、最近になり運動習慣者の割合が増加しているがそれとともに大腸癌の罹患率の増加が止まりつつあることなどより、日本で大腸癌が急激に増加している主要原因として身体活

動の減少があると考えられる。

結腸癌が身体活動により予防される機序は未だ不明である。身体活動は、腸管蠕動を亢進し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、これらから結腸癌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、その他の臓器の癌でも発癌を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癌だけであるため、身体活動による結腸癌予防については、腸管蠕動亢進など、結腸に特異的に作用する発癌予防機序が主体になっていると考えられる。

大腸癌を予防するために有効な運動内容は不明である。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<sup>3)</sup>。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くらいになる、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回当たり30分以上、週に2回以上行うことが推奨されている。

## II. 野 菜

WCRF/AICRの報告では、野菜の摂取は大腸癌の発生を予防することが確実と考えられている。大腸癌に限らず、口腔癌、咽頭癌、食道癌、肺癌、胃癌でも確実に、喉頭癌、膀胱癌、乳癌、膀胱癌でもほぼ確実に予防すると考えられ、肝臓癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、前立腺癌、甲状腺癌、腎癌で

も予防する可能性が示されている。野菜と同じく、果物も多く癌を予防すると考えられているが、WCRF/AICRの報告では果物は癌を予防しないとしている。

野菜の種類としては、緑黄色野菜に限らず、すべての野菜に大腸癌の予防効果があ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あわせて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。調理法はとくに指定されていないが、生野菜はかさが大きいので、加熱したほうが摂取しやすい。2001年の厚生労働省国民栄養調査では、男性は野菜が286.3g、果物が116.5g、女性は野菜が273.3g、果物が145.7gを平均で摂取しており、合計で目標の400gに達している。この値は平均であるので、国民の約半数は1日に400g以下しか摂取していないことになる。

野菜の摂取により大腸癌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、葉酸などによる抗酸化作用や、食物繊維の作用が期待されている。

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

### 消化器臨床医が押えておくべき要点

- 近年、日本では急激に大腸癌は増加してきており、もっとも多い癌の一つになろうとしている。
- 大腸癌が増加している理由として、食事の西洋化として高脂肪、低食物繊維食が指摘されていたが、最近の疫学的知見によると、それほど単純ではないようである。
- 日本で大腸癌が増加した理由は、身体活動の低下（運動不足）、赤身肉（牛肉・豚肉）の摂取過剰、アルコールの多飲が考えられる。

報告では野菜を摂取しても大腸癌を予防しないとの結果が多い。Michels ら<sup>4)</sup>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 人の結腸癌と 244 人の直腸癌が診断されたが、結腸癌も直腸癌も、野菜、果物を多く摂取するものでも大腸癌のリスクは低下しなかったと報告した。Normen ら<sup>5)</sup>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 人の結腸癌と 344 人の直腸癌が診断されたが、Michels らの報告と同様の結果であった。Terry ら<sup>6)</sup>は、スウェーデンの 61,463 人の乳癌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 人の結腸癌と 159 人の直腸癌が診断されたが、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癌、直腸癌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、大腸癌予防のために積極的に野菜の摂取量を増やさなくてもよいと考えられた。

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。日本では近年、野菜の摂取量は増え続けていることより、日本での大腸癌の増加には野菜の摂取はあまり関与していないと考える。

日本でも 30 歳未満では、野菜の摂取量はかなり少なく、今後、大腸癌の増加に関与する可能性が考えられる。

### Ⅲ. アルコール

アルコールの摂取は大腸癌の発生を促進することがほぼ確実と考えられている。大腸癌に限らず、口腔癌、咽頭癌、食道癌、肝臓癌では確実に、乳癌でもほぼ確実に促進すると考えられ、肺癌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癌はなく、少量でも飲酒を勧める根拠はない。WCRF/AICR の報告でも癌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 日当り男性は 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癌になる可能性が高まることが理由である。

アルコールの摂取により大腸癌の発生が促進される理由として、下記のような説が考えられている。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伴う大腸粘膜の傷害、アルコール摂取に伴う脂肪やエネルギーの過剰摂取などである。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る癌などの健康障害が多いことより、アルデヒドによる細胞障害はおもな原因の一つと考えられる。

近年、日本では飲酒量の増加が著しい。したがって、日本における大腸癌の罹患率の上

昇に飲酒が関与している可能性が考えられる。

#### IV. 赤身肉

赤身肉の摂取は、大腸癌の発生を促進することがほぼ確実と考えられている。大腸癌に限らず、膀胱癌、乳癌、前立腺癌、腎癌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、牛肉を指している。その理由として、下記のような説が考えられている。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、調理で発生するこ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未満におさえること、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、黒こ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まれにすることを勧めている。

日本では赤身肉の摂取量は1995年頃まで増加しており、日本の大腸癌罹患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、多いときで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、日本人で80g以下が大腸癌予防のために望ましい量かどうかは、さらなる検討が必要と思われる。

大腸癌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癌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 の報告では三つのコホート研究と七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。

現在までに、脂肪の摂取量を変更することにより大腸癌の前癌病変である大腸腺腫の発生が予防できるかどうかを調べた無作為割付介入試験で、結果が報告されているのは三つある。対象者は大腸腺腫をもっていた者である。大腸腺腫をもつ者は大腸癌の高危険度群と考えられている。これらの対象者の大腸腺腫をすべて内視鏡的に切除した後に、試験参加同意者に対して無作為割付試験を行っている。

##### 1. Toronto Polyp Prevention Group<sup>7)</sup>

カナダで行われたこの研究の対象者は、大腸腺腫をもつ201人である。これらの参加者を2群に分け、1群は1日50g以下またはエネルギー比率20%以下の低脂肪食および1日50g以上の高食物繊維食の食事指導を行い、もう1群は通常の西欧食を摂取させた。平均2年間の間隔で大腸内視鏡検査を行い、新たな大腸腺腫の発生を調べたが、2群間に差はみられなかった。比較的少数例で追跡期間が短いことがこの研究での問題点と考えられた。

## 2. Australian Polyp Prevention Project<sup>8)</sup>

オーストラリアで行われたこの研究の対象者は、大腸腺腫をもつ424人である。これらの参加者を、小麦ふすま25g投与の有無、βカロチン20mg投与の有無、脂肪摂取量を総エネルギーの25%以下にする指導の有無により8群に分けた。2年目と4年目に大腸内視鏡検査を行い、新たな大腸腺腫の発生を調べた。この研究では、低脂肪食で小麦ふすまを投与したグループでのみ10mm以上の腺腫の発生が有意に減少したが、その有意差はわずかであった。

## 3. Polyp Prevention Trial<sup>9)</sup>

米国で行われたこの研究の対象者は、大腸腺腫をもつ1,905人である。この研究の報告がもっとも対象者数が多い。

無作為割付をする6カ月以内に、組織学的に診断された大腸腺腫を1個以上もち、それらをすべて切除された35歳以上の男女2,079人を二つのグループに分けた。介入グループは、脂肪の減少(全摂取カロリーの20%)、高食物繊維(1,000kcal当り18g)、果物と野菜の摂取(1,000kcal当り3.5杯)の食事摂取するように強力に指導を行い、コントロールグループには健康的な食事に関する標準的な小冊子を与え、通常の食事をするように指導した。無作為割付後、1年目と4年目に大腸内視鏡検査を行った。

無作為割付された参加者のうち、1,905人(91.6%)が試験を完遂した。試験を完遂した介入グループの958人、コントロールグループの947人のうち、各々39.7%、39.5%が少なくとも1個の腺腫が再発していた。補正していないリスク比(risk ratio)は1.00(95%信頼区間、0.90~1.12)であった。腺腫の再

発をもつ参加者のうち、病変の大きさ(平均±標準誤差)は、介入グループは1.85±0.08、コントロールグループは1.84±0.07であった。大きな腺腫(最大径が少なくとも1cm以上)、進行性の腺腫(最大径が少なくとも1cm以上、または絨毛腺腫成分が少なくとも25%以上または癌を含むhigh-grade dysplasiaの所見のどれかをもつと定義する)の再発率には2群間で差を認めなかった。

上記の成績より著者らは低脂肪、高食物繊維、果物、野菜の食事指導は、大腸腺腫の再発のリスクに影響を与えないと結論づけた。

試験期間が短いことや、この試験において大腸腺腫が大腸癌の中間代理指標として適切であったかどうか、食事指導が適切であったか、食事指導はきっちりと守られていたかどうか、などの問題点もあり、これだけで脂肪摂取と大腸癌発生の関係がないとはいえないが、これら三つの試験の成績からは、脂肪摂取の制限で大腸腺腫の発生を予防することは困難と考えられる。

## V. 現在の知見で行うべき大腸癌予防のための生活・食事指導

これまでに述べてきたように、大腸癌を予防する明らかな根拠のあるものは、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。

運動に関しては、過度な運動は明らかに害があるし、本邦では赤身肉の摂取量が少ない人も少なからずおり個人差が顕著なため、画一的な食事指導は問題があると考えられる。適切

な摂取量を示し、できることならば栄養士による食事内容の評価を行ったうえで、各種栄養素も考慮しつつ過不足を是正するような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、食事内容を選択することが重要である。

なお、癌全体の予防のための勧告としてはWCRF/AICRの報告として、「癌予防のための食生活14カ条」に禁煙を加えた「癌予防15カ条」があり、それを日本がん疫学研究会が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」<sup>10)</sup>として報告されている。

#### 文 献

- 1) Japanese Cancer Association: Cancer mortality and morbidity statistics. Tajima, K., Kuroishi, T. and Oshima, A. (eds.): Cancer Incidence in Japan. 95-130, 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. and Shindo, M.: The benefits of low intensity training. *Ann. Physiol. Anthropol.* 11; 365-368, 1992
- 4) Michels, K. B., Giovannucci, E., Joshipura, 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 of colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 93; 525-533, 2001

- 7) McKeown-Eyssen, G. E., Bright-See, E., Bruce, W. R., et al.: A randomized trial of a low fat high fiber diet in the recurrence of colorectal polyps. *J. Clin. Epidemiol.* 47; 525-536, 1994
- 8) Mac-Lennan, R., Macrae, F., Bain, C., et al.: Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 87; 1760-1766, 1995
- 9) Schatzkin, A., Lanza, E., Corle, D., et al.: Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* 342; 1149-1155, 2000
- 10) 日本がん疫学研究会がん予防指針検討委員会編: 生活習慣と主要部位のがん. 九州大学出版会, 福岡, 1998

#### Summary

##### Lifestyle and Colorectal Cancer

Hideki Ishikawa\* and Hiroyasu Iishi\*\*

The incidence of colorectal cancer has increased markedly in Japan. Lifestyle factors are important in the etiology of colorectal cancer. Many epidemiological studies have identified lack of low consumption of physical activity, vegetables, and high consumption of red meat and alcohol as major risk factors for colorectal cancer.

**Key words:** colorectal cancer, cancer prevention, dietary fiber, fat

\*Laboratory of Hereditary Tumor, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine, 2-3-1-2F, Kyomachibori, Nishi-ku, Osaka 550-0003, Japan

\*\*Department of Gastrointestinal Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

# 大腸疾患

監修 武藤徹一郎

編集 渡辺 英伸

杉原 健一

多田 正大

# NOW

## 第一部 大腸癌診断と治療の最新情報

大腸癌の前癌病変とchemoprevention

大腸sm癌EMRと経過観察

大腸癌外科治療の現況

大腸癌肝転移に対する肝動注化学療法的位置づけ

再発直腸癌の現況

大腸癌化学療法の現況

肛門扁平上皮癌の現況

## 第二部 炎症性腸疾患をめぐる最近の話題

炎症性腸疾患診断のピットフォール

炎症性腸疾患の病理診断のピットフォール

炎症性腸疾患の治療の変遷

炎症性腸疾患治療の新しい展開

大腸  
疾患  
2005  
NOW

## 1

## 大腸癌の前癌病変と chemoprevention

## (2) 大腸癌の化学予防 (総論)

石川 秀樹

## I 癌の化学予防とは

癌対策は、有症状患者に対する治療から、無症状患者に対する早期発見・早期治療へ、さらには発癌の予防へとシフトしてきている。これは、循環器疾患などの生活習慣病は、発病後に治療を開始するより発病を予防するほうが、はるかに効果的な疾病対策であることが明らかになったことや、発癌機構についての知見が蓄積され、癌もその発症の予防がもっとも有効な対策であると考えられるようになったからである。

発癌を予防する方法には二つの方法がある。一つは食事や運動、喫煙、飲酒などの習慣を変える生活習慣変容であり、もう一つは化学物質を投与して発癌を予防する癌の化学予防である。一般的には一般集団や発癌の軽度高危険度群に対しては生活習慣変容を、発癌の高度高危険度群に対しては化学予防による発癌予防がおもに研究されている。

大腸癌を予防するために、多数の化学物質が予防物質として研究されている (表 I-1-2)。ここでは、代表的な化学物質の最近の研究結果を紹介する。

## II 非ステロイド系抗炎症薬

アスピリンやスリダクなどの非ステロイド系抗炎症薬 (nonsteroidal antiinflammatory drugs; NSAIDs) は、もっとも広く研究されている大腸癌に対する化学予防物質である。

## 1. NSAIDs による化学予防

1980年に、発癌剤誘発ラットの大腸腫瘍発生が NSAIDs の一つであるインドメタシンにより抑制されることが報告され、その後、コホート研究においてアスピリンの常用者で大腸癌の罹患が少ないことが見出され、NSAIDs による大腸癌予防が注目を集めるようになった。

さらに、家族性大腸腺腫症 (FAP) に対して NSAIDs の一つであるスリダクを投与する臨床試験が数多く行われ、すべての試験で投与6カ月以内にポリープの消退効果を認めること、投与の中止でポリープの増大、増多を認めること、長期に投与しても投与期間中はポリープの退縮効果が持続できること、などが示された<sup>1)</sup>。

しかし、NSAIDs には胃潰瘍、小腸潰瘍、大腸潰瘍の発生、そこからの出血、出血傾向の発生などの副作用のため長期間の投与は困難であること、ポリープが縮小する効果を示す量と



表 I-1-2 大腸癌の化学予防の候補物質

I. 非ステロイド系抗炎症薬	VI. 多価不飽和脂肪酸
アスピリン スリダク スリダク・スルフォン インドメタシン ピロキシカム セレコキシブ	ドコサヘキサエン酸 $\alpha$ リノレン酸
II. ビタミンおよび関連物質	VII. カロテノイド
葉酸 ビタミンC ビタミンD ビタミンE	$\alpha$ カロテン $\beta$ カロテン リコペン
III. 5-アミノサルチル酸製剤	VIII. その他の食品成分
サラゾスルフェピリジン 5-アミノサルチル酸	S-アシルシステイン フコイダン クルクミン エピカロカチキン ラクtofュリン キチン・キトサン
IV. 食物繊維および関連物質	IX. 他疾患薬
ヘミセルロース ペクチン 消化抵抗性澱粉 オリゴ糖	ビオグリタゾン グリベック スタチン製剤 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬 5-FU 乳酸菌製剤 ウルソデオキシコール酸 エストロゲン
V. 微量金属および関連物質	
セレンウム カルシウム フィチン酸	

副作用の発生する量との安全域がきわめて狭いことが問題である。

## 2. cyclooxygenase-2 選択的阻害薬による化学予防

NSAIDs はプロスタグランジンに関与する酵素 cyclooxygenase (COX) の活性を抑制する。COX には COX-1 と COX-2 の二つが知られている。COX-2 を阻害しても、粘膜障害などを起こしにくいいため、消化管出血などの副作用が少ない COX-2 選択的阻害薬を用いた発癌予防試験が行われた<sup>2)</sup>。77 名の FAP 患者に対して、二重盲検による無作為割付試験として COX-2 選択的阻害薬である celecoxib を投与

し、用量依存的に大腸ポリープの縮小を認めた。この成績をもとに、米国 FDA は FAP に対する大腸ポリープの縮小を効能とした薬として 2000 年に承認している。日本でも COX-2 選択的阻害薬を用いた臨床試験がいくつか行われたが、効果が認められなかったり、認められてもわずかなポリープ縮小効果だけであったりしたため、現在のところ、日本で COX-2 選択的阻害薬が大腸癌予防を目的として使用できる可能性は低いようである。また、FAP 患者において NSAIDs を用いて腺腫は消退したにもかかわらず進行大腸癌が発生した報告もあり、NSAIDs を FAP に用いることについては、さらなる検討が必要である。

スリダグクの代謝産物で COX-2 の阻害作用をもたない sulindac sulfone によっても、家族性大腸腺腫症の大腸ポリープが縮小すると臨床試験が報告されている<sup>3)</sup>。これは、ポリープの縮小が COX-2 の阻害作用だけではないことを示している。

### 3. 最近報告されたアスピリンによる化学予防

心疾患の予防のためにアスピリンを5年間325 mg 隔日投与をした二重盲検無作為割付臨床試験<sup>4)</sup>では、アスピリンの投与により心疾患は予防できたが、大腸癌や腺腫の発生は予防できず、大腸癌を予防するためには、アスピリンの量を増やすか、投与期間を延長する必要があると結論づけている。最近になり、アスピリンを用いた大規模臨床試験の結果が二つ報告された。一つは、1,121 人の腺腫の既往をもつ患者を対象に、プラセボ群、アスピリン1日81 mg 投与群、アスピリン1日325 mg 投与群の3群に分け、3年間介入を行う臨床試験<sup>5)</sup>である。腺腫の発生状況は各群で差はなかったが、悪性度が高いと考えられる病変(1 cm 以上、絨毛状腺腫成分をもつもの、severe dysplasia や浸潤癌)の発生に関しては、81 mg 投与群で相対危険度が0.59 と有意に減少した。しかし、325 mg 投与群では相対危険度は0.83 とそれほど減少しておらず、用量相関はみられなかった。もう一つの試験は635 人の大腸癌術後の患者を対象にプラセボ群とアスピリン325 mg 投与群に分けて介入する臨床試験<sup>6)</sup>である。介入期間の中央値が12.8 カ月の時点で、新たな腺腫がプラセボ群では27%で発見されたのに対し、アスピリン群では17%と有意に少なかった。しかし、累積発生率で見ると、1年目のところまでは累積発生率に差が広がるものの、1年目以降はプラセボ群とアスピリン群は、ほぼ並行して増加しており、アスピリンを長期間投与したときの効果については疑問が残る。

これまでの知見から、NSAIDs は大腸癌を予防する可能性が期待はできるが、まだ、十分な知見とは考えられず、大腸癌やポリープの発生予防のためにアスピリンなどの NSAIDs を服用するためには、さらなる研究が必要と思われる。

## III 葉 酸

多くの症例対照研究やコホート研究では、野菜の摂取は大腸癌の発生を抑制することが示されている。野菜には葉酸が豊富なことより、葉酸が大腸癌に対する予防作用をもつ主成分ではないかと考えられるようになった。米国の Nurses' Health Study のコホート研究の報告<sup>7)</sup>では、葉酸をサプリメントとして15年以上にわたって毎日300  $\mu$ g 以上摂取すると、大腸癌の相対危険度が0.21 になることを報告している。15年未満では抑制効果がみられないため、葉酸が大腸癌を予防するためには長い期間が必要と考えられている。また、これらの効果はアルコール飲酒者でより顕著にみられる。

葉酸はDNA合成のメチル化に関与し、細胞増殖にも影響を与えていると考えられるが、大腸癌予防の機序についての詳細は明らかにされていない。

1999年にハーバード大学の癌予防センターから出された大腸癌予防のための提言では、400  $\mu$ g の葉酸を含むビタミン剤を毎日服用することが勧められている。しかし、葉酸は、レバーやほうれん草、春菊、焼き海苔などに多く、日本食では葉酸を比較的多く摂取できるため、日本人では欧米人ほど葉酸のサプリメントの必要性は高くないかもしれない。平成14年の厚生労働省国民栄養調査によれば、日本人は40歳以上では、葉酸を1日に300  $\mu$ g 以上摂取しているが、若い世代ではその摂取量は200  $\mu$ g 程度と少なく、葉酸摂取が少ない食事を摂取している場合には、大腸癌予防のために葉酸をサ

プリメントとして摂取することも検討すべきかもかもしれない。

#### IV ウルソデオキシコール酸

ウルソデオキシコール酸 (UDCA) は、胆汁うっ滞を伴う肝疾患の利胆作用やコレステロール系胆石の溶解を目的として用いられている薬剤であるが、化学発癌動物モデルによる検討で、大腸癌の発生を予防する可能性も指摘されている。最近、原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis; PSC) を合併した潰瘍性大腸炎患者 52 人を、UDCA 投与群とプラセボ群の 2 群に分けた臨床試験の結果が報告された<sup>9)</sup>。355 人年の経過観察において、dysplasia または癌の発生は、投与群で相対危険度が 0.26 と有意に顕著な減少を認めた。

UDCA が大腸癌を予防する機序に関して、以下のようなことが知られている。*in vitro* において UDCA は結腸癌細胞の増殖を抑制する。大腸腺腫、大腸癌患者や dysplasia をもつ潰瘍性大腸炎患者の便では、癌の促進物質と考えられているデオキシ酸 (DCA) の濃度が上昇しているが、いくつかの試験において、UDCA は便中の DCA 濃度を減少させる。そのほかにも、大腸粘膜細胞への直接作用として、大腸粘膜のアラキドン酸代謝の変化、テロメアーゼ活性の抑制、COX-2 発現の抑制などが報告されている。この試験は PSC を合併した潰瘍性大腸炎での試験なので、PSC を合併しない潰瘍性大腸炎でも、同様の発癌予防効果があるか否かの検討が必要であろう。

#### V 5-アミノサリチル酸製剤

5-aminosalicylic acid (5-ASA) 製剤は、潰瘍性大腸炎やクローン病などの治療に用いられる製剤であり、サルファ基とのアゾ結合をもつサラゾスルファピリジンと、腸溶剤にした 5-

ASA 製剤がある。潰瘍性大腸炎では発癌リスクが増加するが、5-ASA 製剤を長期間服用することにより、発癌リスクを減少できるとする報告が散見される。

5-ASA が大腸癌を予防する機序としては、5-ASA 製剤の潰瘍性大腸炎の治療効果に伴う慢性炎症の改善による細胞増殖能の減少だけではなく、大腸粘膜細胞への直接的な効果として、抗酸化作用、細胞増殖抑制作用、アポトーシス促進作用などが考えられている。

英国での症例対照研究で、5-ASA 製剤の治療により、大腸癌のリスクがオッズ比で 0.25 に減少するとの報告<sup>9)</sup>があった。しかし、カナダで行われた追跡調査<sup>10)</sup>では、大腸癌の発生に 5-ASA 製剤の服用状況は関係しなかったと報告されている。潰瘍性大腸炎では、炎症の程度により発癌率が異なること、炎症の程度により 5-ASA 製剤の投与量も異なることより、症例対照研究やコホート研究などの観察的研究では、5-ASA 製剤の発癌予防効果は実際より低く出される可能性が高い。5-ASA 製剤は潰瘍性大腸炎の治療薬なので、投与しない群を設定する無作為割付臨床試験の実施は困難であるが、全大腸炎型の潰瘍性大腸炎の寛解期を対象として、5-ASA 製剤を投与する群と投与しない群に分けた発癌と再燃をエンドポイントとした無作為割付臨床試験などを検討する必要がある。

#### VI カルシウム

カルシウムは胆汁酸や脂肪酸などの発癌促進物質と腸管内で結合することにより、癌化を防ぐ機序が考えられている。

動物実験において、カルシウムの投与により大腸粘膜の増殖抑制や、発癌剤や高脂肪食による大腸腫瘍の発生抑制効果があることが報告されている。人の研究においても、高カルシウム食やカルシウムのサプリメント投与により、大腸粘膜の細胞増殖の減少、胆汁酸組成の変化、

便抽出物の細胞毒性の低下などが報告されている。多くの症例対照研究やコホート研究でも、カルシウムを多く摂取する食事では、大腸癌や大腸腺腫の発生を予防することが示されている。

最近、10のコホート研究を集めて解析した研究が報告<sup>11)</sup>された。食事調査は、食事頻度調査票を用いた。534,536人を対象に、6年から16年間にかけて観察し、4,992人の大腸癌を認めた。牛乳の摂取では、もっとも牛乳摂取の少なかった群(1日70g以下)に対して、もっとも牛乳を摂取していた群(1日250g以上)では、相対危険度は0.85と有意に減少していた。また、食事からのカルシウム摂取量別の比較では、摂取量の少ない群に比して多い群では相対危険度は0.86、食事からだけでなくサプリメントからのカルシウムも含めた検討では、相対危険度は0.78と有意に減少していた。コホート研究は、症例対照研究に比してバイアスが少なく、得られた結果の信頼性が高い。今回、報告された53万人を超える集団の追跡研究は、きわめて信頼性が高くこの成績は重視すべきと考える。

さらに、カルシウムをサプリメントとして投与する二重盲検無作為割付臨床試験<sup>12)</sup>も実施されている。大腸腺腫の既往のある患者を1日に炭酸カルシウム3g(カルシウムとして1,200mg)投与とプラセボ投与の2群に無作為に割り付け、4年目の大腸内視鏡検査における腺腫の発生の有無をエンドポイントとする試験である。913人が試験を完遂し、カルシウム投与群では大腸腺腫の発生が相対危険度0.85と有意に減少した。

平成14年の厚生労働省国民栄養調査によれば、日本人は1日に平均546mgのカルシウムを摂取している。カルシウムの1日摂取量は、昭和21年には253mgであったが、それから急激に増加し、昭和45年には536mgになり、その後はほぼ一定になっている。このような経過から、最近、日本で大腸癌が急激に増加して

いる原因はカルシウムの摂取量の不足とは考えにくく、日本人に大腸癌予防のためにカルシウムをサプリメントとして投与すべきかどうかについては、慎重に検討する必要がある。

## VII エストロゲン

米国では、最近20年間において男性より女性で大腸癌の減少が目立ち、その理由として、閉経後に使用されるホルモン剤の関与が指摘されている。エストロゲンによる大腸癌予防の機序として、二次胆汁酸の産生抑制、大腸粘膜に直接作用してinsulin-like growth factor Iの産生の抑制などが考えられている。

大規模なコホート研究であるCancer Prevention Study IIにおいて、ホルモン補充療法により結腸癌死が相対危険度0.71と有意に抑制されたことが報告された<sup>13)</sup>。その効果は長期間使用している者ほど強くみられた。同じく、大規模なコホート研究であるNurses' Health Studyにおいても、ホルモン補充療法を行っている者は、結腸癌の発生の相対危険度が0.65、大腸腺腫では0.74と有意に抑制していた<sup>14)</sup>。

最近、大規模な臨床試験の結果が報告された<sup>15)</sup>。50歳から79歳までの閉経後の女性16,608人を対象に、エストロゲン(1日 conjugated equine estrogensとして0.625mg)とプロゲステイン(1日 medroxyprogesteroneとして2.5mg)を投与する群と、プラセボを投与する群に分けた。主エンドポイントは、大腸癌の発生の有無である。平均5.6年の介入期間に、ホルモン投与群からは43人、プラセボ群からは72人の大腸癌が認められ、ホルモン投与群の相対危険度は0.56と、有意に大腸癌の発生が抑制された。しかし、ホルモン投与群でみられた大腸癌は、プラセボ群に比して進行したステージで発見される傾向がみられた。

日本では、大規模なコホート研究によるホルモン補充療法の成績は報告されていないため、