

References		Study population											
Author	Year	List No.	Study period	Number of subjects for analysis, sex, age	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
Sasazuki S	2006	(5)	1990-2004 15 yr	511 cases 511 controls nested within JPHC study 40-69 yr	population-based (JPHC Study)	incidence	511	IgG (+) vs IgG (-)					
								Total	478	5.1 (3.2-8.0)		Adjusted for smoking status, consumption of fish gut, green_yellow vegetables, other vegetables, fruit, green tea, BMI, and family history of gastric cancer	Matched for age, sex, resident area, blood donation date, and fasting times at blood donation
								Upper third	37	3.7 (0.2-68.4)			
								Distal	344	5.1 (3.0-8.6)			
								Differentiated	281	5.8 (3.1-10.8)			
								Undifferentiated	149	5.1 (2.1-12.3)			
								CagA (-)	121	1.00			
								CagA (+)	390	1.5 (1.1-2.1)			
								IgG (-)	6	1.00			
								CagA (-)	27	3.2 (1.1-9.0)			
								CagA (+)	478	11.4 (4.4-29.2)			
								IgG (+)	115	9.5 (3.6-25.0)			
								CagA (-)	363	12.5 (4.8-32.5)			
								CagA (+)	505	10.2 (4.0-25.9)			

Abbreviation: NA, not available; IgG, anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin G antibody; CagA, anti-CagA immunoglobulin G

表II-2. ヘリコバクター・ピロリ菌感染と胃がんとの関連に関するケースコントロール研究 (エビデンステーブル)

References	Year	List No.	Study time, prefecture, subjects age	Type and source	Definition	Study subjects	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Blaser MJ	1993	(1)	1990-1992 Chiba aged 46-82	Hospital-based	Cases: histologically confirmed Controls: outpatients visiting the general medical clinics with illnesses	29	58		IgG (-) IgG (+) All site, all ages Non-cardia, all ages Non-cardia, age ≤70	1.00 2.14 (0.72-6.4) 2.8 (0.82-9.6) 6.0 (1.1-33.6)		Matched by age sex	
Asaka M	1994	(2)	NA mean age	Hospital-based	Cases: histologically confirmed Controls: asymptomatic health screeners without a history of peptic ulcer disease, gastric surgery, or chronic medication	213	213		IgG (-) IgG (+) Total Early Advanced Intestinal Diffuse	1.0 2.6* 4.5* 1.9 3.2* 2.2†		Adjusted for age sex	*P<0.001 †P<0.05
Asaka M	1995	(3)	NA	Hospital-based	Cases: histologically confirmed Controls: asymptomatic health screeners without a history of peptic ulcer disease, gastric surgery, or chronic medication	109	109		IgG (-) IgG (+)	1.0 2.4 (1.2-4.8)		Matched by age, sex, and place of birth	

References Author	Year	List No.	Study time, prefecture, subjects age	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments													
				Type and source	Definition						Number of cases	Number of controls											
Fukuda H	1995	(4)	1989-1990 Tokyo mean age 57	Hospital-based	Case: National Cancer Center Hospital	282	767	IgG (-)	1.00	Matched by age sex													
											Control: out-patient	IgG (+)	Total	1.04 (0.73-1.49)									
													Early	1.53 (0.93-2.49)									
													Advanced	0.65 (0.38-1.12)									
													Proximal	0.86 (0.38-1.92)									
													Distal	1.09 (0.73-1.62)									
													Intestinal	1.21 (0.73-2.02)									
Diffuse	0.90 (0.55-1.49)																						
Kikuchi S	1995	(5)	1988-1992 age <40	Hospital-based	Case: hospitalized patients younger than 40 years	105	202 (102 101 screening)	IgG (-)	1.0	Matched by age sex													
											Control: hospitalized and screening	IgG (+)	Total	13.3 (5.3-35.6)									
													Early	20.8 (3.8-220.4)									
													Advanced	10.8 (3.7-34.8)									
													Proximal	11.3 (2.6-68.8)									
													Distal	14.8 (4.8-53.9)									
													Intestinal	18.0 (1.9-1744.6)									
													Diffuse	12.8 (4.7-36.8)									
													Barreto-Zuniga R	1997	(6)	1994 Tokyo	Hospital-based Cancer Institute Hospital	Case: histologically confirmed	55	75	IgG (-)	1.0	Matched by age sex

References Author	Year	List No.	Study time, prefecture, 1991-1996	Study subjects		Definition	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
				Type and source	Number of cases							
Komoto K	1998	(7)	1991-1996	Hospital-based Hiroshima University	105	Case: histologically confirmed Control: no localized lesions in the upper GI tract	105	IgG (-) IgG (+) Total Early Advanced Cardia Non-cardia Intestinal Diffuse	1.0 5.6 (2.33-13.45) 6.60 (2.23-19.69) 4.27 (1.21-15.03) 5.20 (0.65-41.68) 5.67 (2.25-14.44) 5.20 (2.05-13.20) 8.00 (1.02-62.80)		Matched by age sex	
Kitahara F	1998	(8)	1989-1997 Yamanashi mean age 64	Hospital-based	301 213 men 88 women	Case: without a gastric cancer and undergone partial gastrectomy Control: cancer-free, peptic ulcer, and non-gastric remnant	602	IgG (-) IgG (+) Total Early Advanced	1.00 0.93 (0.63-1.27) 0.95 (0.68-1.33) 0.66 (0.44-0.98)		Matched by age sex	
Shimoyama T	1998	(9)	1995-1996 mean age	Hospital-based Hirosaki	81	Case: histologically confirmed Control: endoscopy for gastric cancer screening	81	CagA (-) CagA (+) with H.pylori (+) CagA (-) CagA (+)	1.00 1.93 (1.01-3.68) 1.00 2.2 (1.04-4.65)	p<0.05	Matched by age sex	at least one of serology, histology, or culture was positive

References	Year	List No.	Study time, prefecture, subjects age	Study subjects			Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
				Type and source	Definition	Number of cases					
Yamaoka Y	1999	(10)	NA mean age	Hospital-based	Case: histologically confirmed Control: asymptomatic	110	110	IgG (-)	1.00		Matched by age sex
						80 men	IgG (+)				
						30 women	All patients	2.19 (1.17-4.10)	p<0.01		
						mean age 64.5 yr	Distal	2.97 (1.39-6.33)	0.01		
							Proximal	1.00 (0.29-3.36)	NS		
							Intestinal	2.94 (1.35-6.41)	0.01		
							Diffuse	0.83 (0.24-2.78)	NS		
							Early	3.74 (1.54-9.06)	0.005		
							Advanced	1.13 (1.54-9.06)	NS		
								with IgG (+) CagA (-) CagA (+)	1.00 1.16 (0.54-2.50)	NS	
Kikuchi S	1999	(11)	1988-1992 Tokyo	Hospital-based	Case: hospitalized Control: hospitalized and screening	103	201	All			Matched by age sex
						<40 yr	100 inpatients with benign	IgG (-), CagA(-)	1.0		
							101 screeners	IgG (+), CagA(-)	15.0 (6.4-35.2)		
							<43 yr	IgG (+), CagA(+)	14.6 (6.7-31.9)		
								Early	1.0		
								IgG (-), CagA(-)	42.7 (5.3-343.1)		
								IgG (+), CagA(-)	50.9 (6.7-387.9)		
								Advanced			
								IgG (-), CagA(-)	1.0		
								IgG (+), CagA(-)	12.2 (4.8-31.0)		
								IgG (+), CagA(+)	9.8 (4.2-23.0)		
								Proximal			
								IgG (-), CagA(-)	1.0		
								IgG (+), CagA(-)	3.3 (0.4-24.8)		
								IgG (+), CagA(+)	6.2 (1.2-32.0)		
		Distal									
		IgG (-), CagA(-)	1.0								
		IgG (+), CagA(-)	21.3 (7.5-60.6)								
		IgG (+), CagA(+)	19.4 (7.2-52.1)								

References Author	Year	List No.	Study time, prefecture, subjects age	Study subjects		Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments												
				Type and source	Number of subjects																				
Haruma K	2000	(12)	1981-1997 Hiroshima <30 yr	Hospital-based	Case: from Hiroshima Prefecture Medical	50 31 men 19 women	100 62 men 38 women	Intestinal type IgG (-), CagA(-) IgG (+), CagA(-) IgG (+), CagA(+) Diffuse type IgG (-), CagA(-) IgG (+), CagA(-) IgG (+), CagA(+)	1.0 25.0 (3.5-177.3) 18.8 (2.6-133.3) 1.0 13.7 (5.6-33.6) 14.1 (6.2-32.0)	Matched by age sex															
Maeda S	2000	(13)	NA	Hospital-based Tokyo university Hospital Mitsui Memorial Hospital	Case: upper gastrointestinal endoscopy	80 61 men 19 women	80 61 men 19 women	CagA (-) CagA (+)	1.0 10.4 (4.2-29.7)	Matched by age sex															
					Control: cancer screening program, without a history of peptic ulcer, gastric carcinoma as confirmed by endoscopy																				

References Author	Year	List No.	Study time, prefecture, subjects age	Type and source	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
					Definition	Number of cases					
Machida-Montani A	2004	(14)	1998-2002	Hospital-based	Case: non-cardia gastric cancer Control: participants of a health check-up program during the same hospitals	122	235	igG (-), CagA(-) igG (+) or CagA(-) igG (-), CagA(+) igG (+), CagA(-) igG (+), CagA(+)	1.0 8.2 (3.7-18.2) 6.0 (1.8-19.8) 2.5 (0.8-7.4) 5.4 (5.4-33.3)	Matched by age sex residence area Adjusted for smoking status, JA membership, family history of gastric cancer, total vegetable intake, total fruits intake, and salt intake	H.pylori infection was defined when one or both serum assays (H.pylori and CagA) were positive.

Abbreviation: NA, not available; IgG, anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin G antibody; CagA, anti-CagA immunoglobulin G antibody.

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肺がん予防法の開発に関する研究
—がん予防のための食事・運動習慣の改善をめざした介入研究—

分担研究者 若井 建志 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 室長
(現 名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学/医学推計・判断学
助教授)
松尾 恵太郎 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 主任研究員

研究要旨

がん予防のための食事・運動習慣の効率的で効果的な改善のための指導方法開発をめざし、これら習慣が指導により改善可能であることを検証するために介入研究を実施した。35-69歳の女性97人の約半数を即時介入群(A群)、半数を3ヶ月後介入群(B群)に無作為に割り付けた。介入内容は、1) 野菜・果物の摂取を増やし、総エネルギー・脂質の摂取を減らす集団食事指導、2) 生活習慣記録にもとづき栄養士が個別に行う食事・運動指導、3) がん予防に役立つ料理の料理教室、4) ビデオやリーフレットを利用した運動の集団指導、5) インストラクターによる個別の運動能力に応じて可能な運動の指導とした。研究開始から3ヵ月間では(A群が介入期間、B群は観察期間)、緑黄色野菜の1日摂取量平均値が介入群で観察群よりも有意に多く増加した(介入群 +28.7g、観察群 +6.7g)。1日あたり身体活動量については、歩数(同 +579歩、-222歩)、運動量、4 METS以上の運動の各指標の平均値が、介入群において観察群よりも有意に大きく増加した。また体重の平均値が介入群で観察群よりも有意に大きく減少した(同 -1.4kg、-0.6kg)。運動指導により身体活動量の増加を図れることが介入研究で示され、食事指導に関しても、野菜摂取を増加させうる可能性が示唆された。

研究協力者 広瀬かおる(愛知県衛生研究所企画情報部)、栗木 清典(愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部)

注) 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部における分担研究者は、2006年10月、若井の転出に伴い、松尾に交代した。しかし、今回報告する研究内容の多くは若井が分担研究者であった時期に行われたことから、今年度については若井と松尾が共同で1編の分担研究報告書を作成する。

I. A. 研究目的

野菜・果物の摂取不足、脂質の過剰摂取、肥満や運動不足など、不適切な食事・運動習慣ががんのリスクを増加させることがこれまでの疫学研究で指摘されている。しかし、日常生活習慣の改善はかならずしも容易ではない。そこで、がん予防のための食事・運動習慣の効率的で効果的な改善のための指導方法開発をめざし、これら習慣が指導により改善可能であることを検証するために介入研究を実施した。

B. 研究方法

研究対象者は、新聞折り込み広告により募集した名古屋市千種区内在住の35-69歳の女性で、糖尿病・高血圧症・心疾患既往者、および現在疾病治療中の者は除外した。2006年4月、参加者の半数を即時介入群(A群)、半数を3ヶ月後介入群(B群)に無作為に割り付けた。A群では研究開始時より3ヶ月間を介入期間、その後の3ヶ月は無介入の観察期間とし、B群は研究開始から3ヶ月間を観察期間、その後の3ヶ月を介入期間とした。

介入内容は食事および運動指導とした。食事指導では1) 野菜・果物の摂取を増やし、総エネルギーおよび脂質の摂取を減らす食事指導(集団指導)、2) 生活習慣(食事時間、食事場所、食事内容、運動時間、種類)を毎日記録し、1週間ごとに愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部に返送してもらい、この生活習慣記録にもとづき栄養士が運動習慣も含めて個別に手紙、電話、電子メールにて行う食事指導、3) がん予防に役立つ料理を料理教室を通して実習し、食事改善への意識を喚起する指導を、また運動指導では、1) ビデオやリーフレットを利用した「にこにこペース運動」を紹介し、日常生活での歩行を中心とした運動の集団指導、2) 専門のインストラクターによる運動教室を開催し、個別の運動能力に応じて可能な運動の指導、をその内容とした。

介入効果の評価では、食事については食物摂取頻度調査票¹⁾により摂取エネルギー・野菜・果物・脂質摂取量などの食事内容の変動を評価した。運動については加速度計((株)スズケン製 ライフコーダEX)により、運動量(kcal)、歩数などの身体活動度の変動を評価した。さらに身体計測による評価として、

体重、ウェスト、ヒップ、体脂肪率(インピーダンス法による)等の変動を、また血清脂質による評価として、血清総コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセライドの変動を評価した。加速度計による身体活動度の評価は、介入および観察期間中継続し、その他の評価はベースライン時点(2006年4月)、研究開始3ヵ月後(同7月、A群介入終了時点)、同6ヵ月後(同10月、B群介入終了時点)の3時点で実施した。

(倫理面での配慮)

研究参加者には、研究目的、方法(無作為に2群に割り付けること、介入の内容、協力を依頼する調査、検査内容)、個人情報保護、研究参加・撤回の自由、研究参加者の利益・不利益、研究の責任者について十分に説明し、文書にて同意を得た。本研究の研究計画は、愛知県がんセンターの倫理審査委員会にて承認されている。

C. 研究結果

新聞折り込み広告(77,700枚)による呼びかけに対し、344人の応募があった。介入を行える人数の制限のため、105人を抽選で選び、そのうち97人が2006年4月の研究説明会に参加した。このうち48人(平均年齢±標準偏差 53.0±8.8歳)が即時介入群(A群)、49人(同50.8±9.9歳)が3ヶ月後介入群(B群)に割り付けられた。

A群の介入が終了した2006年7月までの脱落者はA群1人、B群2人、以降、B群の介入が終了した2006年10月までの脱落者はA群2人、B群2人で、両群で90人(当初参加者の92.8%)が研究を完了した。以下、データ解析の終了した2006年4月

表1 介入前後の介入群(n=47)と観察群(n=47)の野菜・果物の1日あたり摂取量平均値(g、2006年4-7月)

	介入前		介入後		介入後-介入前		P
	介入群	観察群	介入群	観察群	介入群	観察群	
野菜全体	249.5	224.6	290.9	234.0	41.4	9.4	NS
緑黄色野菜	124.5	122.3	153.2	129.0	28.7	6.7	<0.05
淡色野菜	124.9	102.3	137.7	105.0	12.8	2.7	NS
果物	158.7	140.0	150.6	99.8	-8.1	-40.2	NS

表2 介入前後の介入群(n = 47)と観察群(n = 47)の1日あたり身体活動量平均値
(2006年4-7月)

	介入前		介入後		介入後-介入前		P
	介入群	観察群	介入群	観察群	介入群	観察群	
歩数	9,440	9,064	10,019	8,842	579	-222	< 0.05
運動量 (kcal)	222.3	201.3	242.7	195.0	20.4	-6.3	< 0.05
総エネルギー消費量(kcal)	1717.7	1669.8	1736.0	1660.5	18.3	-9.3	0.08
4 METS以上の運動(分)	28.9	26.2	32.6	25.2	3.7	-1.0	< 0.05

表3 介入前後の介入群(n = 47)と観察群(n = 47)の身体計測値平均値
(2006年4-7月)

	介入前		介入後		介入後-介入前		P
	介入群	観察群	介入群	観察群	介入群	観察群	
体重(kg)	54.6	51.5	53.2	50.9	-1.4	-0.6	< 0.01
体脂肪率(%)	26.9	25.2	25.9	24.5	-1.0	-0.7	NS
ウエスト(cm)	79.3	75.9	79.6	78.6	0.3	2.7	< 0.05
ヒップ(cm)	91.0	88.3	90.2	88.2	-0.8	-0.2	NS

表4 介入前後の介入群(n = 47)と観察群(n = 47)の血清脂質値平均値
(mg/dl、2006年4-7月)

	介入前		介入後		介入後-介入前		P
	介入群	観察群	介入群	観察群	介入群	観察群	
総コレステロール	232.4	222.8	216.6	211.2	-15.8	-11.5	NS
HDLコレステロール	98.9	79.0	91.5	77.2	-7.4	-1.8	NS
トリグリセライド	67.2	70.0	70.5	73.4	3.3	3.3	NS

から7月(A群が介入期間、B群は観察期間)の主な結果を示す。

緑黄色野菜の摂取量平均値は、介入群で観察群よりも有意に多く増加した(表1)。野菜全体、淡色野菜についても摂取量平均値の増加は介入群の方が大きかったが、観察群との差は有意ではなかった。果物摂取量の平均値は両群ともに減少し、とくに観察群で減少幅が大きかった。1日あたり身体活動量については(表2)、歩数、運動量、4 METS以上の運動の各指標の平均値が、介入群において観察群よりも有意に大きく増加した。観察群においては、3ヵ月後には歩数、運動量、総エネルギー消費量、4 METS以上の運動の平均値が介入前よりも全て減少していた。

身体計測値平均値では、体重が介入群で観察群よりも有意に大きく減少した(表3)。一方、ウエストは

観察群の方が介入群よりも有意に大きく増加していた。血清脂質については、総コレステロール、HDLコレステロール平均値の減少幅が、介入群で観察群よりも大きかったが、2群の差は統計学的に有意ではなかった(表4)。

D. 考察

今回の研究では、運動指導により身体活動量の増加が図れることが介入研究で示された。食事指導に関しても、身体活動量ほど明確ではないが、野菜摂取を増加させる可能性が示唆された。ただし緑黄色野菜以外は、介入群と観察群の差は有意ではなく、指導の難しさや指導効果の個人差もうかがわれた。

本研究の問題点として、1) 介入研究の性格上やむを得ないものの、当初から健康意識の高い人が多く参加していること、2) 食事や身体活動量の季節変

動の影響(夏にはみかんなど安価に入手できる果物が少なく、また屋外での運動が減少しやすい)、3) ライフコーダの使用法の徹底の困難さ、4) ライフコーダを装着すること自体による介入効果、などが挙げられる。がん予防を目的とした食事・運動習慣改善のための指導方法については、効率的な方法を検討することが必要であり、本研究はその第一歩となるものとする。なお同意の得られた参加者(65人)については、2006年10月から2007年3月まで追跡調査を行い、介入により改善した生活習慣の変化を検討したので、今後そのデータ解析を進める予定である。

E. 結論

運動指導により身体活動量の増加をはかることができることが介入研究で示された。食事指導に関しても、野菜摂取を増加させうる可能性が示唆された。

参考文献

1) Tokudome S, Imaeda N, Tokudome Y, et al. Relative validity of a semi-quantitative food frequency questionnaire versus 28 day weighed diet records in Japanese female dietitians. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 735-42.

II. 日本人における運動と肺がんリスクに関する疫学研究のレビュー

運動と肺がんリスクに関する日本人を対象とした研究のレビューを行い、エビデンステーブル(表 II-1)およびサマリーテーブル(表 II-2)にまとめた。症例・対照研究が1件あるのみで、月に3回未満の運動を基準とした場合に、3回以上の運動で肺がんのリスクが4割程度減少し、moderate な負の関連があることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wakai K, Hirose K, Matsuo K, et al. Dietary risk factors for colon and rectal cancers: a comparative case-control study. *J Epidemiol* 2006; 16: 125-35.
- 2) Matsuo K, Wakai K, Hirose K, Ito H, Saito T, Tajima K. Alcohol dehydrogenase 2 His47Arg polymorphism influences drinking habit independently of aldehyde dehydrogenase 2 Glu487Lys polymorphism: analysis of 2,299 Japanese subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1009-13.
- 3) Wakai K, Inoue M, Mizoue T, 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; 36: 309-324.
- 4) Suzuki T, Wakai K, Matsuo K, et al. Effect of dietary antioxidants and risk of oral, pharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma according to smoking and drinking habits. *Cancer Sci* 2006; 97: 760-767.
- 5) Matsuo K, Ito H, Yatabe Y, et al. Risk factors differ for non-small-cell lung cancers with and without EGFR mutation: assessment of smoking and sex by a case-control study in Japanese. *Cancer Sci* 2007; 98: 96-101.
- 6) Hirose K, Niwa Y, Wakai K, Matsuo K, Nakanishi T, Tajima K. Coffee consumption and the risk of endometrial cancer: Evidence from a case-control study of female hormone-related cancers in Japan. *Cancer Sci* 2007; 98: 411-5.
- 7) Wakai K, Marugame T, Kuriyama S, et al. Decrease in risk of lung cancer death in Japanese men after smoking cessation by age at quitting: a pooled analysis of three large-scale cohort studies. *Cancer Sci* 2007 (in press).
- 8) Wakai K, Nagata C, Mizoue T, et al. Alcohol drinking and lung cancer risk: an evaluation

based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol 2007 (in press).

- 9) Matsuo K, Hiraki A, Hirose K, et al. Impact of the Alcohol-Dehydrogenase (ADH) 1C and ADH1B polymorphisms on drinking behavior in

nonalcoholic Japanese. Hum Mutat 2007 (in press).

- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表II-1. 運動と肺がんとの関連に関するケース・コントロール研究(エビデンステーブル)

References author	Study time year	Study subjects		Physical activity	Category	Relative risk (95%CI or p)	Confounding variables considered
		Type and source	Definition				
Huang XE*	2004	1988-1998	<p>Cases: clinically confirmed; Hospital-based (Aichi Cancer Center)</p> <p>1,296 cases without family history of lung cancer (men and women)</p> <p>48,443 controls without family history of lung cancer (men and women)</p> <p>102 cases with family history of lung cancer (men and women)</p>	Physical exercise < 3 times/month	3+ times/month	1.00	Age and sex
				Physical exercise < 3 times/month	3+ times/month	0.58 (0.51-0.67)	
				Physical exercise < 3 times/month	3+ times/month	1.00	
				Physical exercise < 3 times/month	3+ times/month	0.60 (0.36-0.98)	

表II-2. 運動と肺がんとの関連に関するケース・コントロール研究(サマリーテーブル)

Author	Year	References No.	Study subjects		Study period	Sex	Age range	Number of cases	Number of control	Strength of association	Note
			Men and women	Men and women							
Huang XE	2004	1	Men and women	Men and women	1988-1998	Men and women	18+	1,296	48,443	↓ ↓	Without family history of lung cancer
			Men and women	Men and women		Men and women	18+	102	2,263	↓ ↓	With family history of lung cancer

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乳がん予防法の開発に関する研究

分担研究者 永田知里 岐阜大学大学院医学研究科 疫学・予防医学分野

研究要旨

わが国における乳がんと運動、授乳歴に関する分析疫学研究のレビューを行った。運動、授乳歴ともに乳がんに関するコホート研究はなく、ケース・コントロール研究数もそれぞれ3、5で、まとまった評価を行うにはデータ不十分と考えられた。

野菜にメラトニンが含まれることが報告されており、がん予防のメカニズムに関与するかも知れない。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。介入群では指定野菜からのメラトニン摂取は約10倍に増加したと推定された。尿中のメラトニン代謝物(aMT6-s)値は介入群で介入前後で変化しなかったが、コントロール群で介入後に減少し、両群での介入前後の尿中 aMT6-s 値の変化は、統計的に有意差が認められた。

I. 日本人における運動、授乳歴と乳がんリスクに関する研究レビュー

授乳歴との関連性が相対危険度/オッズ比として記載された研究を対象とした。

A. 研究目的

既に食事要因として野菜、果物摂取、脂肪摂取、大豆摂取、体型等の因子を取り上げ、乳がんリスクとの関連について過去に日本で実施された分析疫学研究のレビューをおこなったが(表 I-1, 2)、今回、運動を、食事関連要因としても項目に加えた。また、乳がんの危険因子として示唆されているものの中から、特に行動変容の可能なものとして授乳歴を選び、日本人における現段階の知見を明らかにするため同様にレビューを行った(表 I-3, 4)。

(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。

B. 研究方法

日本における乳がんのコホート研究、ケース・コントロール研究を Medline にて検索し、乳がんと運動、

C. 研究結果

1. 運動と乳がん

コホート研究は行われておらず、ケース・コントロール研究は、同一施設で調査期間も重なる2研究を含み4と少ない。エビデンステーブルとサマリーテーブルを表 I-1, および 2 に示す。サマリーテーブルでは、同一施設で行われた重複する研究を除いてある。3研究のうち、community control が用いられたのは1つである。運動量の評価は1研究では頻度のみであるが、2研究でMETの推定を行っている。3研究のう

ち2研究で運動と乳がんリスクの有意な負の関連性が認められた。Uejiらは、recreationalとoccupationalな身体活動を分けて評価しており、recreationalの運動で乳がんリスクとの強い有意な負の関連性が示された。

授乳歴と乳がんリスクに関する研究は、コホート研究はなく、ケース・コントロール研究5つが発表されている。どの研究も授乳期間が長いとリスクが減少する傾向を示しているが、統計的に有意な関連ではない(表 I-3)。

D. 考察、結論

運動と乳がんリスクに関する過去の研究9コホート研究と29 ケース・コントロール研究を基にした最近レビューでは、概して負の関連性を認められており、その傾向は特に閉経後乳がんにおいて強かった。本レビューでは、コホート研究、ケース・コントロール研究とも未だ研究が少なく、現段階でのまとまった評価は困難であり、さらなる研究の必要性が強調される。

授乳歴の有無や授乳期間は出産、出産数と密接に関連しているので、授乳による乳がんリスクの影響を個々の研究で明らかにするのはサンプルサイズの制限があり、困難である。過去の47研究(乳がん患者50,302人、コントロール96,973人)を含む再解析では年齢、出産数、初産年齢の層別化した解析を行っている。その結果、出産数が1増えるごとに乳がんリスクは7.0%減少し、加えて授乳期間が1年ずつ増えるごとに4.3%減少することが示された。本レビューに含まれる研究は、統計的な有意ではないものの比較的低いオッズ比を示し、どの研究も出産数等を補正因子としているが残余の交絡の影響があるかもしれない。一方、日本人には授乳の影響が大きいという可能性もあるが、評価を行うにはデータの蓄積が必要となる。

II. 野菜摂取とメラトニンに関する研究

A. 研究目的

がん予防のために野菜を多く摂取するよう奨励さ

れている。しかし一体、野菜に含まれるどの物質が、がん予防に寄与するものかは明らかにされていない。カロチノイド、ビタミン類などがその候補として取り上げられ研究中である。一方、最近の研究で、ほ乳類のみに産生されると思われていたメラトニンが植物にも含まれていることがわかった。メラトニンは実験研究ではがん予防の可能性も示唆されており、野菜からのメラトニン摂取が、がん予防につながるのかもしれない。既に横断研究のデザインで野菜摂取と体内中のメラトニンに正の関連性を認めた。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。

B. 研究方法

対象者は55歳以下の女性97名である。メラトニンを多く含む野菜、かいわれ、とうもろこし、春菊、ゴーヤ、しいたけ、しめじを現物支給し、2ヶ月間毎日350g以上を目指し積極的に摂ってもらう介入群と、期間中これら指定の野菜摂取はなるべく避けてもらうコントロール群に対象者を無作為割付した。メラトニン含有量はかいわれ657pg/g、とうもろこし1,366pg/g、春菊417pg/g、ゴーヤ13,353pg/g、しいたけ387pg/g、しめじ300pg/gである。野菜以外にあわ、ひえ、バナナ、ケールなどメラトニン含有量の多い食品は両群とも介入期間中は摂取を控えてもらった。

割付前には生活習慣に関する調査、3日間食事記録、介入終了前の3日間の食事記録を依頼した。介入群は支給された野菜の実際の消費状況を報告し、コントロール群は指定野菜を摂取した場合、その摂取量を記録することとした。対象者からは介入前、介入開始後約1ヶ月後、介入後、自宅で摂取した早朝尿を持参してもらい、介入前後の早朝尿におけるメラトニン代謝物量変化を介入群とコントロール群で比較するものである。期間中就寝時刻の記録を行うが、尿採取日の前日は午前0時までに就寝するように依頼した。尿中メラトニン代謝物として6 sulfatoxymelatonin (aMT6-s)を測定し、クレアチニン

補正を行った。

(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。

C. 研究結果

食事記録から推定される6つの指定野菜の摂取量は、介入群では介入前平均 18.1gが介入後 312gであった。これらの野菜から摂取されるメラトニンは125ng から128ngと約10倍に増加したと推定された。コントロール群は指定野菜摂取が18.8g から2.1gに変化し、推定メラトニン摂取量は20分の1以下に減っている。介入前の尿中 aMT6-s 値は介入群で48.1 ng/mg CRE、コントロール群で55.5 ng/mg CRE。介入後、それぞれ49.6 ng/mg CRE、50.8ng/mgCREとであった。両群での介入前後の尿中 aMT6-s 値の変化は、統計的に有意差が認められた。

D. 考察

対象者は無作為に両群に割り付けられたものの、介入前の尿中 aMT6-s 値は、ややコントロール群に高かった。コントロール群が介入前のトータルの野菜摂取量が多く、指定野菜以外からのメラトニンが関与していたかもしれない。また、飲酒者の割合がコントロール群にやや少なかったことが考えられるかもしれない。介入群では尿中 aMT6-s 値は介入前後で変化がなく、コントロール群で介入後有意にその値が減少した。尿中 aMT6-s 値の高い者が偶然コントロール群に選択され、regression to the mean の現象が見られている可能性は否定できないが、本研究は日照時間が減少する期間に行われており、日照時間の体内メラトニンへの影響も考えられる。先行する横断研究

では日照時間と尿中 aMT6-s 値の間に有意な正の関連性を認めている。

E. 結論

メラトニンを多く含む野菜を摂取することで体内のメラトニン量が増えることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Inoue M, Tsugane S, Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan: Tobacco smoking and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36: 387-94.
- 2) Oba S, Shimizu N, Nagata C, et al. The relationship between the consumption of meat, fat, and coffee and the risk of colon cancer: A prospective study in Japan. Cancer Lett 2006;244:260-7.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1-1. 運動と乳がんとの関連に関するケース・コントロール研究(エビデンステーブル)

References author	Study time year	Study subjects Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered
Hirose et al. Jpn J Cancer Res 1995;86:146-154	1988-1992	Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: histologically confirmed Controls: First-visit outpatients without history of cancer	1,186 pre-menopausal	23,163 pre-menopausal	No Occasional >=2 times/week	1.00 0.79 (0.65-0.95) 0.74 (0.55-0.99)		Adjusted for age and first-visit year
				445 post-menopausal	6,215 post-menopausal	No Occasional >=2 times/week	1.00 0.93 (0.75-1.16) 0.72 (0.53-0.97)	0.29	
						kcal/week			
						None	1.00		Matched for age and residential area
Hu et al. Breast Cancer Res Treat 1997 1997-43-65-77	1989-1993	Hospital-based (Gihoku General)	Cases: histologically confirmed Controls: participants in breast cancer screening	87 pre-menopausal	202 pre-menopausal	-1099 1100+	0.75 (0.40-1.42) 0.72 (0.38-1.38)	0.29	
				67 post-menopausal	159 post-menopausal	None -699 700+	1.00 1.53 (0.69-3.54) 1.39 (0.61-3.13)	0.34	
						METs/week			
						None	1.00		Matched for age and residence
Ueji et al J Epidemiol 1998;8:116-22	1990-1997	Tsukuba Univ Hospital, Tsukuba center hospital	Cases: histologically confirmed Controls: no history of breast cancer	139	236	0.1-15.2 15.3+	0.69 (0.17-1.24) 0.35 (0.17-0.73)	0.005	Adjusted for family history of breast cancer, education, menopausal status, age at menarche, parity, height, BMI, and age at primiparity.
						Occupational (Baeck's work index)			
						Q1 (≤ 2.5)	1.00		
						Q2 (2.6-3.0)	0.60 (0.49-1.83)		
						Q3 (3.1-3.5)	0.95 (0.49-1.83)		
						Q4 (≥ 3.6)	0.55 (0.27-1.12)	0.22	
						METs/week			
				80 pre-menopausal	109 pre-menopausal	None	1.00		Matched for age and residence
						0.1-15.2	0.88 (0.35-2.23)		Adjusted for family history of breast cancer, education, age at menarche, parity, height, BMI, and age at primiparity.
						15.3+	0.32 (0.10-1.03)	0.075	
						Occupational (Baeck's work index)			
						Q1 (≤ 2.5)	1.00		
						Q2 (2.6-3.0)	0.59 (0.18-1.94)		
						Q3 (3.1-3.5)	1.01 (0.34-3.07)		
						Q4 (≥ 3.6)	0.60 (0.16-2.28)	0.68	
						METs/week			
				59 post-menopausal	127 post-menopausal	None	1.00		
						0.1-15.2	0.71 (0.23-2.18)		
						15.3+	0.49 (0.14-1.63)	0.23	
						Occupational (Baeck's work index)			
						Q1 (≤ 2.5)	1.00		
						Q2 (2.6-3.0)	0.75 (0.19-2.93)		
						Q3 (3.1-3.5)	0.80 (0.24-2.69)		
						Q4 (≥ 3.6)	0.65 (0.22-1.94)	0.46	

References author	Study time year	Study subjects Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered
Hirose et al.	2003	1988-2000 Hospital-based (Aichi)	Cases: histologically confirmed Controls: First-visit outpatients without history of cancer	2,376	18,977	None Occasional 3-4 times/mo ≥ 2 times/wk	1.00 0.97 (0.86-1.10) 1.01 (0.83-1.21) 0.81 (0.69-0.94)	0.02	Adjusted for age, visit year, menopausal status, age at menarche, family history, parity, age at first full-term pregnancy, drinking, intake of fruit, dietary restriction, history of stomach cancer screening, BMI and occupation.
				1,334 pre-menopausal	11,988 pre-menopausal	None Occasional 3-4 times/mo ≥ 2 times/wk	1.00 0.95 (0.81-1.13) 1.06 (0.83-1.34) 0.80 (0.64-1.00)	0.13	
				1,024 post-menopausal	6,989 post-menopausal	None Occasional 3-4 times/mo ≥ 2 times/wk	1.00 1.02 (0.86-1.22) 0.95 (0.70-1.30) 0.85 (0.69-1.04)	0.13	

表1-2. 運動と乳がんとの関連に関するケース・コントロール研究(サマリーテーブル)

References	Study subjects							Strength of association
	Year	Study period	Sex	Ranged age	Number of cases	Number of controls		
Hu YH	1997	1989-1993	Women	25yr or over	87 premenopausal	202 premenopausal		—
Ueji M	1998	1990-1997	Women	26-69yr	67 premenopausal 139	159 premenopausal 236		— ↓ ↓ ↓
					80 premenopausal	109 premenopausal		↓ ↓
					59 postmenopausal	127 postmenopausal		↓ ↓
Hirose K	2003	1988-2000	Women	18yr or over	2,376	18,977		↓
					1,334 premenopausal	11,988 premenopausal		—
					1,024 postmenopausal	6,989 postmenopausal		—

表I-3. 授乳と乳がんとの関連に関するケース・コントロール研究(エビデンスデータベース)

References author	Study time	Study subjects Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI)	p for trend	Confounding variables considered
Yoo et al. Am J Epidemiol 1992;135:726-33	1988-1989	Hospital-based (Aichi Cancer Registry)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: hospital control	521	521	Never Ever No. of breast-fed children 0 1 2 3 ≥4 Average months of breastfeeding 0 1-3 4-6 7-9 10-12 ≥13	1.00 0.62 (0.37-1.04) 1.00 0.55(0.30-1.00) 0.66(0.38-1.16) 0.71(0.34-1.51) 0.93(0.12-6.96) 1.00 0.71(0.40-1.26) 0.75(0.41-1.38) 0.47(0.24-0.92) 0.59(0.34-1.02) 0.53(0.26-1.05)		Matched (1:1) for age(±5 yrs) and month of visit Adjusted for: age, family history among first-degree relatives, age at menarche, menstrual regularity, menopausal status, age at menopause, number of full-term pregnancies, and age at first full-term pregnancy
Wakai et al. J Epidemiol 1994;4:65-71	1990-1991	Hospital-based (Cancer Institute Tokyo)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: patients without breast cancer	300	900	Never Ever	1.00 1.08 (0.65-1.80)		Matched (1:1) for age Adjusted for menopausal status, weight, height, lactation and no. of births
Land et al. Cancer Causes Control 1994; 5:157-65	Not specified	RERF Life Span Study cohort (a-bomb survivors)	Cases: registered at the RERF Controls:LSS cohort members	196	566	Duration of breastfeeding 0 1-6 7-12 13-24 25-48 49-117 (transferred from a figure)	1.00 0.75(0.35-1.50) 0.35(0.50-1.70) 0.65(0.40-1.25) 0.50(0.25-1.00) 0.55(0.20-1.75)	0.19	Matched for age at the time of the bombing, exposure class, and estimated breast-tissue dose Adjusted for no. of births
Hu et al. Breast Cancer Res Treat 1997;43:65-72	1989-1993	Hospital-based (Gihoku General Hospital)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: participants in breast cancer screening	157	369	Duration of breastfeeding 0 1-12 13-24 25+	1.00 1.20(0.69-2.09) 0.92(0.49-1.74) 0.59(0.32-1.10)		Matched for age and residential area Adjusted for: BMI, age at menarche, age at first birth, and no. of births