

健常者の場合は、大半の者が肝炎ウイルスに感染しておらず、肝炎ウイルス感染者と非感染者の対比を反映しているため、肝癌リスクは大きく上昇するものと思われる。一方、慢性肝疾患患者の大部分は肝炎ウイルスに感染しているため、慢性 HBV 感染と慢性 HCV 感染が相対的にどちらが肝癌に罹患しやすいかを反映しており、その差があまり大きくないためと推測される。

Tanaka ら(2004)は献血者約 15 万人を追跡し、両マーカーの陰性者を基準とした場合に、HBs 抗原陽性者あるいは HCV 抗体陽性者の相対危険は 100 倍を上回る事を報告している。裏返すと、両マーカーが陰性の場合、肝癌罹患のリスクは極めて低い事が示唆されている。肝炎ウイルス感染者あるいは慢性肝疾患患者において、肝癌予防が特に重要であるのは言うまでもない。

E. 結論

慢性 HBV 感染と慢性 HCV 感染が肝癌の危険因子である事は"確実(convincing)"であると結論した。わが国においては、両肝炎ウイルスマーカーが陰性の場合、肝癌罹患のリスクは極めて低いものと考えられ、特に肝炎ウイルスキャリアおよび慢性肝疾患患者に対する肝癌予防対策が重要である。

II. わが国における肝癌と糖尿病に関する疫学的研究のエビデンステーブルの作成

A. 研究目的

近年、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)という概念が提唱され、従来あまり肝病変が進行しないと考えられていた脂肪肝の中にも、急速に肝病変が進行して一部肝癌まで進行するタイプのもが存在する事が報告されている。わが国でこの NASH がどの程度肝癌に寄与しているのか、その詳細は明らかではないが、NASH は生活習慣病としての側面が強く、肥満や糖尿病などと強く関連している事が報告されている。わが国で肥満と肝癌に関する報告はほとんどないが、従来から糖尿病と肝癌に関する検討は散

見されており、近年 NASH に対する関心の高まりと共に、この関連に関する報告が増えてきている。そこで、今回わが国における糖尿病と肝癌に関する疫学研究について系統的レビューを行い、各論文からエビデンステーブルを作成した。

B. 研究方法

米国国立図書館のデータベース PubMed と医学中央雑誌のデータベースを用いて、文献検索を行った。検索の対象とした文献は、1) 肝癌と糖尿病に関する研究、2) 日本に住んでいる日本人を対象にした研究、3) コホート研究、症例対照研究などの分析疫学的手法を用いた研究とした。なお、同一の対象者を含む研究が複数の論文として報告されている場合は、最新の研究結果に関する文献のみに限定した。

(倫理面での配慮)

この研究方法は、既に論文に報告された結果に基づいており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

糖尿病と肝癌の関連については、12 のコホート研究(表 II-1)と2つの症例対照研究(表 II-2)が検索された。コホート研究は大きく一般集団あるいは糖尿病患者を追跡した研究(N = 7)と慢性肝疾患患者を追跡した研究(N = 5)に分類された。一般集団あるいは糖尿病患者を追跡した研究では、相対危険(あるいは O/E 比)の推定値は 1.5~11.4 であり、ほとんどの研究で2倍以上のリスク上昇が観察されていた。一方、慢性肝疾患患者の追跡研究での相対危険の推定値は 0.75~21.7 であり、ほとんどの研究で 1 を上回るが 2 を下回る場合が多く、その上昇の程度は一般集団あるいは糖尿病患者集団の場合よりも小さかった。症例対照研究はどちらも一般集団を対照群としていたが、相対危険は 2.5~3.5 であり、統計学的に有意なリスク上昇が観察されていた。

D. 考察

今回の系統的レビューでは、大部分の研究で糖

尿病と肝癌リスクの正の関連が観察されていた。ただし、従来から慢性肝疾患患者は二次性糖尿病を合併しやすい事が知られており、一般集団あるいは糖尿病患者集団を対象とした場合、糖尿病患者に慢性肝疾患患者が多く含まれ、その結果として見かけ上肝癌リスクが上昇している可能性がある。一方、慢性肝疾患患者を対象とした場合は、この問題をある程度回避できるものと推測されるが、近年の検討で慢性肝疾患患者でも同様に糖尿病や肥満が肝癌リスクを増大させたとする報告が増えている点は興味深い。今後のさらなる検討が必要である。

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

E. 結論

糖尿病と肝癌リスクの正の関連は一貫性が高いが、因果関係かどうかについては慎重に判断する必要がある。今後、慢性肝疾患患者の追跡研究などによるさらなる検討が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hara M, Tanaka K, et al. Case-control study on cigarette smoking and the risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *Cancer Sci* 2008; 99: 93-97
- 2) 田中恵太郎. 生活習慣と肝臓がん. *BIO Clinica* (印刷中).

2. 学会発表

- 1) 田中恵太郎. 肝炎ウイルス対策と生活習慣改善による肝がん予防. 第27回日本医学会総会(シンポジウム). 2007, 4, 6.
- 2) Imaizumi T, Tanaka K, et al. *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2A6*, *CYP2E1*, *GSTM1* and *NAT2* polymorphisms and hepatocellular carcinoma: a case-control study. 第66回日本癌学会学術総会. 2007, 10, 5.

表II-1. Cohort studies on diabetes mellitus and liver cancer among Japanese

Reference	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Study population Event followed	Number of incident cases or deaths	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	Confounding variables considered	Comments
Tsukuma et al. (1987) (1)	1970-1982	858 (484 men and 374 women)	Diabetic patients admitted for education at Osaka Prefectural Hospital	Death	20 (19 men and 1 woman)	O/E ratio for men O/E ratio for women	19 1	9.50 (P < 0.01) 1.49 (NS)	Age, observation period	HBsAg and anti-HCV were not tested.
Sasaki et al. (1987) (2)	1960-1984	1939 (1200 men and 739 women)	Patients with NIDDM at Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health	Death	39 (35 men and 4 women)	O/E ratio for men O/E ratio for women O/E ratio for both sexes combined	35 4 39	3.85 (P < 0.01) 2.05 (NS) 3.53 (P < 0.01)	Age, observation period	HBsAg and anti-HCV were not tested.
Kato et al. (1997) (3)	?-1995	542 (329 men and 213 women)	Patients with chronic hepatitis or cirrhosis due to hepatitis B or C virus infection	Incidence	Not described	Chronic hepatitis No diabetes Diabetes Liver cirrhosis No diabetes Diabetes	(N = 355) (N = 30) (N = 325) (N = 187) (N = 39) (N = 148)	1.00 1.73 (NS) 1.00 1.17 (NS)	No adjustment	The relative risks were not described in the original paper and were estimated by one of the authors (KT). All patients were HBsAg-positive and/or anti-HCV positive.

Reference	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Study population	Event followed	Number of incident cases or deaths	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	Confounding variables considered	Comments
Fujino et al. (2001) (4)	1986-1999	7308 (3589 men and 3719 women)	Inhabitants in 4 municipalities in Fukuoka prefecture	Death	82	No diabetes Diabetes	68 14	1.00 2.75 (1.54-4.91)	Sex, age, smoking, alcohol consumption	HBsAg and anti-HCV were not tested.	
						With history of hepatitis/cirrhosis					
						No diabetes	21	1.00			
						Diabetes	6	2.90 (1.13-7.41)			
						Without history of hepatitis/cirrhosis					
						No diabetes	30	1.00			
						Diabetes	3	1.35 (0.41-4.43)			
Ohata et al. (2003) (5)	1980-2000	161 (106 men and 55 women)	Patients with chronic hepatitis or cirrhosis due to HCV infection	Incidence	70	No diabetes Diabetes		1.00 1.58 (0.62-3.99)	Sex, age, body mass index, drinking, ALT, HCV serotype, HCV core titer, interferon treatment, cirrhosis, histological grading, steatosis	All patients were anti-HCV-positive and HBsAg-negative.	

Reference	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Study population	Event followed	Number of incident cases or deaths	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	Confounding variables considered	Comments
Shibata et al. (2003) (6)	1988-1999	96162 (40511 men and 55651 women)	Residents in 45 areas throughout Japan	Death	363 (261 men and 102 women)	For men	207	1.00	Collaborating institutes	HBsAg and anti-HCV were not tested.	
						No diabetes	54	2.91 (2.13-3.97)			
						Diabetes	84	1.00			
						For women	18	4.52 (2.68-7.63)			
						No diabetes	68	1.00			
						Diabetes	24	5.07 (3.14-8.19)			
						For men aged 40-59 years	139	1.00			
						No diabetes	30	1.91 (1.27-2.88)			
						Diabetes	22	1.00			
						For women aged 40-59 years	3	5.93 (1.75-20.09)			
						No diabetes	62	1.00			
						Diabetes	15	3.24 (1.82-5.77)			

Reference	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Study population Event followed	Number of incident cases or deaths	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	Confounding variables considered	Comments
Uetake et al. (2003) (7)	1988-2000	91 men	Patients with HBsAg(-) anti-HCV(-) alcoholic cirrhosis at Jikei University Hospital	Incidence	13 men	No diabetes Diabetes	10 3	1.00 0.75 (0.22-2.51)	No adjustment	The relative risk was not described in the original paper and was estimated by one of the authors (KT). All patients were HBsAg-negative, anti-HCV-negative, and alcoholic.
Inoue et al. (2006) (8)	1990-2003	9771 (46548 men and 51223 women)	Inhabitants in 10 public health center areas	Incidence	432 (312 men and 120 women)	For men No diabetes Diabetes	260 52	1.00 2.24 (1.64-3.04)	Age, study area, history of cerebrovascular disease, history of ischemic heart disease, smoking, drinking, body mass index, leisure time	HBsAg and anti-HCV were not tested.
						For women No diabetes Diabetes	110 10	1.00 1.94 (1.00-3.73)	physical activity, green vegetable, coffee	
Khan et al. (2006) (9)	1988-1997	56881 (23378 men and 33503 women)	Inhabitants in 24 municipal areas in Japan	Incidence	191 (136 men and 55 women)	For men No diabetes Diabetes	1.00 2.30 (1.47-3.59)	1.00 2.70 (1.20-6.05)	Age, body mass index, smoking, drinking	HBsAg and anti-HCV were not tested.
						For women No diabetes Diabetes	1.00 2.70 (1.20-6.05)			

Reference	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Study population Event followed	Number of incident cases or deaths	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	Confounding variables considered	Comments
Khan et al. (2006) (10)	1977-2002	1989 (908 men and 1081 women)	Residents of Tanno and Sobetsu towns of Hokkaido	Death	8 (6 men and 2 women)	Normal IGT Diabetes	1 5 2	1.00 11.36 (1.31-98.38) 3.38 (0.30-38.73)	Sex, age, albumin, hypertension treatment	HBsAg and anti-HCV were not tested.
Muto et al. (2006) (11)	Not described	622 (294 men and 328 women)	Patients with decompensated cirrhosis who had hypoalbuminemia	Incidence	89	No diabetes Diabetes	1 1	1.00 1.57 (1.00-2.45)	Treatment group (BCAA supplementation and diet therapy)	Anti-HCV and, probably, HBsAg status was available but was not adjusted for.
Torisu et al. (2007) (12)	1978-2005	47 men	Patients with alcoholic cirrhosis at Toranomon Hospital	Incidence	9 men	No diabetes Diabetes	4 5	1.0 21.7 (2.4-193.7)	Age	All patients were HBsAg-negative, anti-HCV-negative, and alcoholic.

表II-2. Case-control studies on diabetes mellitus and liver cancer among Japanese

Reference	Study period	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or p)	Confounding variables considered	Comments
		Type and source	Definition				
Shibata et al. (1998) (1)	1992-1995	Hospital-based (Kurume University Hospital)	Cases: confirmed as HCC by histological, angiographical, and/or other findings;	115 males	115 male HCs and 115 male CCs	Matched (1:1) for sex, age (± 5 yrs for HCs and ± 3 yrs for CCs), residence (for HCs), and time of hospitalization (for HCs) No adjustment for CCs.	The relative risk was not described in the original paper and was estimated by one of the authors (KT). Anti-HCV and HBsAg status was not available for CCs.
			Hospital controls (HCs): inpatients without chronic hepatitis or cirrhosis in 2 general hospitals in Kurume; Community controls (CCs): radomly sampled citizens of Kurume		Based on CCs No diabetes Diabetes		
Matsuo et al. (2003) (2)	1995-2000	Hospital-based (Kurume University Hospital)	Cases: confirmed as HCC by histological, angiographical, and/or other findings;	222 (177 men and 45 women)	326 HCs (177 men and 149 women) and 222 CCs (177 men and 45 women)	Matched for sex (1:4 for female HCs and 1:1 for other controls), age (± 5 yrs for HCs and ± 3 yrs for CCs), residence (for HCs), and time of hospitalization (for HCs) Adjusted for matching factors, history of blood transfusion, smoking, and drinking	The relative risk was not available for CCs.
			Hospital controls (HCs): inpatients without chronic hepatitis or cirrhosis in 2 general hospitals in Kurume; Community controls (CCs): radomly sampled citizens of Kurume		Males based on CCs No diabetes Diabetes Females based on CCs No diabetes Diabetes		

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食道がん、膵臓がんの予防法の開発に関する研究

分担研究者 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

わが国における食道がん、膵臓がんと喫煙・飲酒習慣の関連を検討した疫学的研究の文献検索を行い、喫煙・飲酒習慣の影響を系統的に検討した。①食道がんに対しては、喫煙習慣・飲酒習慣のいずれも確実にリスクを上昇させることが、明らかになった。防煙が食道がん予防につながることを示された。また、飲酒習慣では量反応関係が顕著であることより、節酒による食道がん予防につながることを示された。②膵臓がんにおいては、喫煙習慣がほぼ確実にリスクを上昇させることが明らかとなった。一方、飲酒に関しては、研究数が少ないなど、結論を出すには不十分なエビデンスしかないことが明らかとなった。

食事習慣、運動習慣改善のための無作為割付による介入研究を実施した。介入内容は、野菜摂取量 350g/日、200g/日、脂肪エネルギー比率 25%未満の食事指導と、週2回以上 30分以上の軽度の運動ならびに 10,000 歩/日の運動指導とした。これらの指導により、緑黄色野菜摂取量が統計学的有意に増加し、これと平行して血清中のβカロテン濃度の上昇が認められた。また、加速度計測定において、有意な運動量の増加が認められた。簡便な指導が、比較的短時間に食事・運動習慣の改善につながった意義は大きい。長期的な維持が可能か否かの検討を継続する必要がある。

I. わが国における食道がん喫煙・飲酒との関連に関する研究

A. 研究目的

食道がんと飲酒・喫煙との関連は疫学的に確立しているが、日本人集団における系統的且つ定量的な検討が必要である。本研究では、食道がん喫煙・飲酒との関連について、本邦で実施された分析疫学研究の結果をレビューし、食道がん予防のための基礎情報を得ることを目的とした。

B. 研究方法

米国国立図書館のデータベース PubMed、ならび

に本邦における医学文献情報データベース医学中央雑誌を用いて、本邦において実施された食道がんに対する喫煙習慣、飲酒習慣の意義を検討する疫学研究を同定した。更に、各検索文献の文献リストより対象となる研究を同定した。一つの研究について複数の論文報告がある場合には、最新のものを抽出対象とした。

抽出対象となった論文より、喫煙、飲酒に関する相対危険度ならびにその区間推定値を、症例対照研究、コホート研究に分けて抽出した。

(倫理面での配慮)

この研究方法は、既に論文に報告された結果に

基づいており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1. 食道がんと喫煙との関連(表 I-1,2 付表 S-18,19)

コホート研究が6研究、症例対照研究が 10 研究が抽出候補として挙がり、最終的に 5 コホート研究、9 症例対照研究が抽出対象として選択された。全てのコホート研究、症例対照研究において、喫煙によるリスク上昇が認められた。男女別の検討が実施された 2 研究(1コホート研究、1症例対照研究)においても一貫したリスクの上昇が認められた。量反応性に関しては、3コホート研究、2症例対照研究において有意な関連を認めた。研究間で喫煙曝露の基準が異なるため、統合的な値を得るには至らなかった。

2. 食道がんと飲酒との関連(表 I-3,4 付表 S-20,21)

コホート研究が5研究、症例対照研究が 9 研究が抽出候補として挙がり、最終的に 4 コホート研究、8 症例対照研究が抽出対象として選択された。4コホート研究、7 症例対照研究において、飲酒が食道がんのリスク上昇につながることを示された。男女別の解析がなされた2つのコホート研究のうち、1つは女性における飲酒の影響は男性と比して顕著ではないことが示された。1つの症例対照研究でも同様に女性では関連が弱いことを示す結果が得られた。量反応性に関しては、喫煙よりも顕著な傾向を示す研究が多かったのは特筆すべきであった。

D, E. 考察および結論

日本人集団において、喫煙は食道がんリスクを確実に上昇させることが、研究デザイン、男女の別なく明らかであった。防煙により、日本人の食道がんが予防されると結論できる。

飲酒も喫煙同様食道がんリスクを確実に上昇させる因子であった。女性における関連の減弱が認められた理由の一つとして、女性の飲酒量が男性と比して低いことが挙げられる。量反応性のリスク上昇から、節酒が食道がんリスクの低下につながる可能性が示唆される。

II. わが国における膵臓がんと喫煙・飲酒との関連に関する研究

A. 研究目的

膵臓がんと飲酒・喫煙との関連は疫学的に必ずしも明確ではない。特に、日本人集団における系統的且つ定量的な検討は皆無である。本研究では、膵臓がんと喫煙・飲酒との関連について、本邦で実施された分析疫学研究の結果をレビューし、膵臓がん予防のための基礎情報を得ることを目的とした。

B. 研究方法

米国国立図書館のデータベース PubMed、ならびに本邦における医学文献情報データベース医学中央雑誌を用いて、本邦において実施された膵臓がんに対する喫煙習慣、飲酒習慣の意義を検討する疫学研究を同定した。更に、各検索文献の文献リストより対象となる研究を同定した。一つの研究について複数の論文報告がある場合には、最新のものを抽出対象とした。

抽出対象となった論文より、喫煙、飲酒に関する相対危険度ならびにその区間推定値を、症例対照研究、コホート研究に分けて抽出した。

(倫理面での配慮)

この研究方法は、既に論文に報告された結果に基づいており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1. 膵臓がんと喫煙との関連(表 II-1,2 付表 S-22,23)

コホート研究が 5 研究、症例対照研究が 3 研究が抽出候補として挙がり、最終的に 4 コホート研究、3 症例対照研究が抽出対象として選択された。4つのコホート研究において、ほぼ一貫したリスクの上昇が喫煙者において認められ、その関連は男女で大きな差を認めなかった。一方症例対照研究では、1研究において強いリスク上昇を認めたものの、他の研究ではそのような関連は認めなかった。量反応関係に関

しては明確な結果は示されていなかった。研究間で喫煙曝露の基準が異なるため、統合的な値を得るには至らなかった。

2. 膵臓がんと飲酒との関連 (表 II-3,4 付表 S-24,25)

コホート研究が 4 研究、症例対照研究が 2 研究が抽出対象として選択された。1つのコホート研究で若干のリスク上昇が認められたものの、他の3コホート研究では全く関連が認められなかった。2症例対照研究でも、同様に関連が認められなかった。

D, E. 考察および結論

日本人集団において、喫煙は膵臓がんリスクをほぼ確実に上昇させることが、示された。防煙により、日本人の膵臓がんが予防されると結論できる。

一方、飲酒と膵臓がんの関連は明確ではなかった。研究の数が少なく、結論を出すには不十分な状況であると言える。今後のさらなるエビデンスの集積が必要と言える。

III. 食事・運動習慣の改善を目指した介入研究

A. 研究目的

既存の疫学研究より、食事習慣、運動習慣、肥満と各種がんリスクの関連が示されている。これらの因子を改善するためのプログラムの開発し、国民ががん予防を実践する上での指標を示す必要がある。

B. 研究方法

新聞広告により、研究参加者を募り、うち適格条件を満たす 97 名に対し、無作為割付を行った。介入内容は、野菜摂取量 350g/日、200g/日、脂肪エネルギー比率 25%未満の食事指導と、週2回以上 30 分以上の軽度の運動ならびに 10,000 歩/日の運動指導とし、これらを3ヶ月間実施した。介入前に、半定量的食物摂取頻度調査を含む自記式生活状況調査、身体測定、採血を行った。また、介入中の運動量に関しては、加速度計測器を用いた。介入前後の、食物摂取量、運動量、ならび血中の β カロテン濃度を比

較した。

(倫理面での配慮)

この研究は、食事・運動習慣を改善する介入研究である。研究計画は、疫学研究に関する倫理指針・臨床研究に関する倫理指針に基づき策定され、愛知県がんセンター倫理審査委員会にて「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」として承認を受け、実施においては研究対象者よりインフォームドコンセントを行った上で安全に実施された。

C. 研究結果

介入は副作用なく完遂された。介入により有意に緑黄色野菜摂取量が増加(介入群:28.2%増、非介入群:6.6%増)し、脂肪摂取量が減少(介入群:-15.7%、非介入群:-3.8%)することが示された。統計学的有意差には至らなかったものの、総野菜摂取量、果物摂取量は、明らかに介入群で高い傾向を示した。また、これに平行して、 β カロテンの血中濃度は、有意に介入群で高くなった。加速度計測器による歩数並びに、運動量変化も統計学的に有意に介入群で上昇していた。

D, E. 考察および結論

比較的簡便な食事指導、運動指導により、短期的に食事習慣・運動習慣の改善が認められた。指導方針はシンプルなものであり、本介入の実施可能性は比較的高いと考えられる。長期的な維持が可能であるか否かの評価が必要であるが、今後のがん予防の個人における実践において一つの成果を示せたと考えられる。

IV. 生活習慣と遺伝的要因との交互作用を検討し、将来のがん予防につながる候補を探索する分子疫学研究

A. 研究目的

がんは生活習慣病としての側面とともに、遺伝的な疾患としての側面も持つ。両者の交互作用を探索的

に検討することにより、今後のがんリスクに対する生活習慣の意義を検討する上での手がかりを探るのが本研究の目的である。

B. 研究方法

愛知県がんセンター中央病院における初診患者を対象に、半定量的食物摂取頻度調査を含む自記式生活習慣を実施し、同時に遺伝子多型検討用の血液の提供を受ける。愛知県がんセンター院内がん登録ならびに、診療科データベース情報を元に、担がん者と非がん者の判別を行い、これらの情報を元に、各がん種に対して、症例対照研究のデータセットを作成、検討する。本報告では、大腸がんに関する検討を示す。2001年から2005年の間に上記研究に参加し大腸がんと診断された379症例ならびに、これと性・年齢を適合させた1137名の非がん対照者を用い症例対照研究を実施した。検討対象となる遺伝子多型は、NK活性と強く関連を示すという報告のあるNKG2D遺伝子上にあるrs1049174(Cアレル:低NK活性、Gアレル:高NK活性)を検討し、多型によるリスク低下の有無、ならびに、喫煙、飲酒、葉酸摂取、家族歴、BMI、運動との交互作用を検討した(文献3)。

(倫理面での配慮)

研究は、症例対照研究デザインを用いており、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針・疫学研究に関する倫理指針に基づき研究計画が策定された。研究計画は愛知県がんセンターヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会により、「初診患者を対象としたがん遺伝子多型と環境要因の交互作用の研究」として審査承認を受け、研究対象者に対する詳細なインフォームドコンセントの上実施されている。

C. 研究結果

大腸がんリスクに対して、NK活性が高いアレルでリスクの有意な低下が認められた。性、年齢、飲酒状況、喫煙状況、家族歴、運動、BMI、葉酸摂取を調整したモデルにおいて、CC型に対するCG型、GG型における大腸がんリスクは、0.77 (0.60-0.99)、0.47

(0.31-0.72), p-trend<0.001と有意な低下を示した。飲酒、喫煙、家族歴、葉酸、BMI、運動のどれも有意な交互作用は認めなかったが、日常的な運動習慣がある者と無い者では、ある者の方が、本多型の影響が顕著であった(p-interaction=0.118)。

D, E. 考察および結論

NK活性と関連を示す遺伝子多型と大腸がんリスクとの関連を検討したところ、NK活性が高い方が大腸がんリスクが低い、という知見を得た。また、統計学的有意ではないものの、運動との関連を得たことは、運動の大腸がんリスクに対するメカニズムを考える上で示唆的と考えられる。今後、他がんでの結果を踏まえた上で更なる検討が期待できると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki T, Matsuo K et al. One-carbon metabolism-related gene polymorphisms and risk of head and neck squamous cell carcinoma: case-control study. *Cancer Sci* 2007;98: 1439-1446.
- 2) Furue H, Matsuo K et al. Decreased risk of colorectal cancer with the high Natural-Killer (NK)-cell activity *NKG2D* genotype in Japanese. *Carcinogenesis*, 2008;29:316-320.
- 3) Furue H, Matsuo K et al. Opposite Impact of *NKG2D* Genotype by Lifestyle Exposure to Risk of Aerodigestive Tract Cancer among Japanese. *Int J Cancer*, in press.
- 4) Hosono S, Matsuo K et al. Reduced risk of endometrial cancer by alcohol drinking in Japanese. *Cancer Sci*, in press.
- 5) Hiraki A, Matsuo K et al. Teeth loss and the risk of cancer at 14 common sites in Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, in press.

6) Matsuo K et al. Soy consumption reduces the risk of non-small-cell lung cancers with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutations among Japanese. Cancer Sci, in press.

2. 学会発表

1) Kanda J, Matsuo K et al. The impact of alcohol consumption combined with genetic polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes on risk of pancreatic cancer in Japan. Sixth annual AACR International Conference, Frontiers in Cancer Prevention Research, 2007 Philadelphia. Program and Proceeding P150, B100.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1-1. 喫煙と食道がんとの関連に関するコホート研究 (エビデンステーブル)

References	Year	List No.	Study period	Study population				Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
				Number of subjects for analysis, sex, age	Number of subjects	Source of subjects	Event followed						
Hirayama T.	1990	(1)	1965-1981 (17 yrs)	122,261 men 142,857 women ≥ 40 years old	Population-based Kagoshima Okayama Hyogo Osaka Aichi Miyagi	Death	438 men	1.0 2.24 (1.72-2.91)	not described	Age	Follow-up by death certificates, residential registry, 90% confidence intervals		
								Non-smoker Daily smoker	1.0 1.62 (1.09-2.41) 2.04 (1.54-2.71) 2.69 (2.05-3.53)				
								Non-smoker start ≤19 yrs old 20+	1.0 1.61 (1.08-2.40) 2.30 (1.76-3.00)				
								Non-smoker 1-4 yrs after quit 5-9 yrs 10+ yrs	1.0 1.53 (0.70-3.38) 1.13 (0.35-3.64) 1.96 (0.88-4.38)				
							147 women	Non-smoker Daily smoker	1.0 1.75 (1.21-2.51)		Age		
								Non-smoker 1-9 cigarettes/day 10-19 /day 20+ /day	1.0 1.74 (1.04-2.91) 2.45 (1.53-3.93) NA				
								Non-smoker start ≤19 yrs old 20+	1.0 0.00 1.83 (1.22-2.73)				
								Non-smoker 1-4 yrs after quit 5-9 yrs 10+ yrs	1.0 NA NA NA				

Akiba S et al.	1990	(2)	1965-1981 (17 yrs)	122,261 men 142,857 women ≥ 40 years old	Population-based Kagoshima Okayama Hyogo Osaka Aichi Miyagi	Death	361 men	Never smoker 1-4 cigs/day 5-14 cigs/day 15-24 cigs/day 25-34 cigs/day 35+ cigs/day	47 3 127 164 13 7	1.0 0.9 (0.2-2.5) 2.0 (1.4-2.8) 2.4 (1.7-3.3) 2.1 (1.1-3.8) 2.5 (1.0-5.2)	p<0.001	age, prefecture , occupation, attained age (5yr interval), observation period (1996-69, 70-73, 74- 77, 78-81)
Kinjio Y et al.	1998	(3)	1965-1981 (17 yrs)	100,840 men 119,432 women 40-70 yrs	Population-based Kagoshima Okayama Hyogo Osaka Aichi Miyagi	Death	328 men 112 women	Non-smoker ex-smoker 1-14 cigs/day 15- cigs/day Non-smoker ex-smoker 1-14 cigs/day 15- cigs/day	36 12 117 163 93 0 19 0	1.0 1.9 (0.9-3.6) 2.3 (1.5-3.3) 2.7 (1.8-3.8) 1.0 NA 1.8 (1.1-3.0) NA	p<0.001 p=0.18	age, prefecture and occupation
Sakata M et al	2005	(4)	1988-1999 (12 yrs)	46,465 men 40-79 yrs	Population-based 45 areas in Japan JACC study	Death	100 men	Non-smoker ex-smoker smokers Non-smoker started 25- yrs 20-24 yrs 10-19 yrs Non-smoker 1-10 cigs/day 11-20 /day 21-30 /day 31+ /day Non-smoker -25 yrs smokin 25.1-35.0 yrs 35.1-45.0 yrs 45.1+ yrs Non-smoker 1-19.9 pack-yr 20-29.9 pack-yr 30.0-39.9 pack-yr 40+ pack-yr	7 25 68 7 13 38 13 7 4 13 32 15 7 6 16 14 28	1.0 2.71 (1.16-6.36) 4.36 (2.00-9.52) 1.0 3.85 (1.54-9.64) 4.8 (1.98-12.07) 3.24 (1.06-9.89) 1.0 5.11 (2.07-12.65) 4.42 (1.97-9.92) 3.19 (1.11-9.19) 4.33 (1.25-14.99) 1.0 2.05 (0.42-9.89) 3.54 (1.27-9.89) 5.34 (2.32-12.30) 4.85 (1.62-14.53) 1.0 3.24 (1.06-9.89) 4.89 (1.98-12.07) 3.85 (1.54-9.64) 4.86 (2.11-11.21)	not described p=0.391 p=0.431 p=0.014 p=0.086	

Yokoyama A et al.	2005	(5)	2001-?	552 men	Hospital-based (National Cancer Ctr, National Cancer Ctr, East, Kawasaki Municipal hospital, National Osaka Hospital)	Incidence	?	?	?	?	Not analyzed in usual way of cohort study
Ishikawa A et al.	2006	(6)	Cohort 1 1984-1992 Cohort 2 1990-1997	Cohort 1 9,008 men 40 yrs or older Cohort 2 17,715 men 40-64 yrs	Population- Miyagi Pref.	Incidence Cohort 1 38 cases Cohort 2 40 cases	Cohort 1 Never Former 1-19 cigs/day 20- cigs/day	2 6 11 19	1.0 2.49 (0.50-12.44) 5.39 (1.18-24.61) 5.48 (1.24-24.18)	p=0.008	Adjusted for age, alcohol drinking (never, occasionally, former, daily), green tea (never, 1-2cups/day, 3-4cups/day, ≥5cups/day), coffee (never, occasionally, 1-2cups/d, ≥3 cups/day) and black tea (never, occasionally, ≥1 cups/day)
							Cohort 2 Never Former 1-19 cigs/day 20- cigs/day	2 5 10 23	1.0 1.72 (0.33-8.92) 4.63 (1.01-21.30) 4.73 (1.10-20.34)	p=0.006	
							Pooled 1 and 2 Never Former 1-19 cigs/day 20- cigs/day		1.0 2.07 (0.66-6.57) 5.00 (1.70-14.66) 5.09 (1.80-14.40)	p<0.0001	

表1-2. 喫煙と食道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)

Author	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
Kamon SH	1976	(1)											
Nakachi et al.	1988	(2)	1973-1985	Population-based (Selected municipality in Saitama Prefecture).	Cases: Those whose death certificates indicate esophageal cancer as cause of death. Controls: Those selected from Electoral Roll in the same area (no detail about cancer status was described).	343 (257 male and 86 female) reported by relatives.	343 (257 male and 86 female) (age mean: 68.3 male, 71.9 female).	68.2; 71.5	Cumulative number of cigarettes: reported by relatives. Never <400,000 cig female). >=400,000 cig	1.0 1.142 (0.685-1.904); 2.521 (1.230-5.166);	not described	Matched for age, sex and neighborhood No adjustment	
Sasaki R et al.	1990	(3)	1974-1979	Hospital-based (Three major hospitals in Nagoya and two in Wakayama)	Case: Those admitted in subject hospitals. Controls: Non-digestive tract cancer patients in the same hospitals.	403(Nagoya:170 male, 28 female, Nagoya (male) 54, Wakayama 115 male, 28 female) (Age not described)	403(Nagoya:170 male, 28 female, Nagoya (male) 54, Wakayama 115 male, 28 female) (Age not described)		Smoking status: Non-smoker Nagoya (female) Non-smoker Smoker Wakayama(male) Non-smoker Smoker Wakayama(female) Non-smoker Smoker	1.0 5.0 (2.1-11.8) 1.0 0.9 (0.3-2.6) 1.0 4.3 (1.7-11.3) 1.0 2.3 (0.8-6.8)	not described	Matched for age, sex, hospital and time of admission. Adjusted for age.	
Hanaoka T et al.	1994	(4)	1989-1991	Hospital-based (Seven hospitals Keio Univ, Iwate Medical College, Kurume Univ, Chiba Univ, Natl Shikoku Cancer Ctr, Aichi Cancer Ctr, Tokyo Women's Medical College)	Cases: Males admitted to primary esophageal cancer under 85. Controls: Males admitted to hospitals with diseases other than lung cancer, laryngeal cancer, hepatocellular carcinoma, pulmonary emphysema, chronic pancreatitis.	141 (age not described)	141 (age not described)		Tobacco consumption: Never <5 cigarettes / day <=5 and <15 / day (90 with malignant neoplasms, >=25 / day 51 with benign diseases) (Male only)	1.0 1.24 (0.5-2.63) 1.41 (0.62-3.19) 1.52 (0.77-3.01) 1.03 (0.49-2.16)	p=0.55	Matched for Age, sex and prefecture of residence Adjusted for alcohol consumption(g/week)	

Takezaki T et al.	2000	(5)	1988-1997	Hospital-based (Aichi Cancer Center Hospital)	Cases: Males visited to the hospital as having esophageal cancer. (Male only)	11,936 (age 40-79)	Smoking status	not described	Adjusted for age, season of visit, drinking [never, former, current] (<1.5/drink/d, 1.5-/drink/d)] and raw vegetable consumption
					Controls: Visited to the hospital but not having any cancer.	(Male only)	Never Former Current	1.0 1.6 (0.9-2.8) 3.5 (2.1-5.8)	
							Numbers of smoking in current	1.0	
							Never	3.1 (1.8-5.5)	
							1-19/day	3.5 (2.1-5.9)	
							20-/day		
							Years of smoking in current sr		
							Never	1.0	
							1-29	2.2 (1.1-4.4)	
							30	3.6 (2.1-6.0)	
							Age started smoking in current		
							Never	1.0	
							<20 yrs	3.9 (2.2-6.9)	
							20- yrs	3.3 (1.9-5.5)	
							Years after quitting in former sr		
							Never	1.0	
							1-9 yrs	2.3 (1.3-4.2)	
							10- yrs	1.3 (0.7-2.3)	
Matsuo et al.	2001	(6)	1999-2000	Hospital-based (Aichi Cancer Center Hospital)	Cases: Mixture of prevalent and incident cases of histologic confirmed esophageal cancer. 16	241 (age 39-69)	Smoking status	p<0.001	Not matched. ORs for smoking . sex drinking [never, former, current (5-/we ek with >50 g/drink, other)
					Controls: Non-cancer subjects who visited gastroenterology clinics for gastroscopy.	(male 118; female 123)	Never Former Current (PY<=50) Current (PY>50)	1.0 3.28 (1.38-7.78) 6.92 (3.03-15.8) 17.6 (6.7-45.7)	
Tsuda T et al.	2001	(7)	1986-1993	Population-based (Okayama Tobi area)	Cases: Those whose death certificate indicate cause of death as esophageal cancer. Controls: Those died with colon, pancreas, bladder, and other urinary cancers.	198 (age not described) (sex not described)	Smoking status reported by relatives contacted	not described	Not matched. Crude ORs were calculated for this analysis by KM.
							Non-smoker Ex-smoker Smoker Unknown	1.0 6.59 (0.57-335.7) 3.50 (0.50-151.4) not estimable	

Yokoyama A et al. 2002	(8)	2000-2001	Hospital-based (National Cancer Ctr, National Cancer Ctr, East, Kawasaki Municipal hospital, National Osaka Hospital)	Cases: Histologically confirmed esophageal cancer cases within 3 free years from registration (male). Controls: Cancer free males visited two Tokyo Clinics for annual health check-up.	165 (age 18-80) (male 148, female 17)	234 (age 40-79) (all male)	634 (age 40-79) (all male)	Smoking by pack-years <30 30-	1.0 2.44 (1.55-3.84)	not described Not matched Adjusted for ADH2, ADH3 genotypes, alcohol drinking [never/rare, light, moderate, heavy ex-drinker], strong alcohol beverage use green-yellow vegetable, fruit.
Yang CX et al. 2005	(9)	2001-2004	Hospital-based (Aichi Cancer Center Hospital)	Cases: Histologically confirmed esophageal cancer cases Controls: Non-cancer first-visit outpatients at the same hospital.	165 (age 18-80) (male 148, female 17)	495 (age 18-80) (male 444, female 51)	Smoking status Never Former Current	1.00 2.41 (1.21-4.83) 6.97 (3.66-13.3)	not described Age/sex matched Adjusted for age and sex.	
Yokoyama A et al. 2006	(10)	2000-2004	Hospital-based (National Cancer Ctr, National Cancer Ctr, East, Kawasaki Municipal hospital, National Osaka Hospital)	Cases: Histologically confirmed esophageal squamous cell carcinoma within three years from registration (female). Controls: Cancer free males visited two Tokyo Clinics for annual health check-up.	52 (age 40-79) (all female)	412 (age 40-79) (all female)	Smoking (pack-years) 0 <30 30-	1.0 3.89 (1.85-8.18) 5.12 (2.02-13.0)	p<0.0001 Not matched Adjusted for age.	

表1-3. 飲酒と食道がんとの関連に関するコホート研究 (エビデンステーブル)

References	Year	List No.	Study period	Number of subjects for	Source of subjects	Study population	Event followed	Number of incident cases or	Category	Number among cases or p	Relative risk (95%CI)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Hirayama T.	1990	(1)	1965-1981 (17 yrs)	122,261 men 142,857 women ≥ 40 years old	Population- Kagoshima Okayama Hyogo Osaka Aichi Miyagi	Death	438 men	Non-drinker Rare Occasional Daily Non-drinker Sake Shochu Beer Whisky Other	1.0 0.85 (0.61-1.19) 1.12 (0.87-1.46) 2.30 (1.84-2.87) 1.0 2.32 (1.81-2.97) 3.11 (2.38-4.08) 2.31 (1.53-3.48) 4.10 (2.28-7.37) 2.00 (0.54-7.37)	not described	Age	Follow-up by death certificates, residential registry, 90% confidence intervals		
Kinjo Y et al.	1998	(2)	1965-1981 (17 yrs)	100,840 men 119,432 women 40-70 yrs	Population- Kagoshima Okayama Hyogo Osaka Aichi Miyagi	Death	147 women 328 men 112 women	Non-drinker Rare Occasional Daily Non-drinker Sake Shochu Beer Whisky Other Non-drinker 1-3 times/mo 1-3 times/week 4- times/week Non-smoker ex-smoker 1-14 cigs/day 15- cigs/day	1.0 0.82 (0.50-1.35) 1.04 (0.58-1.89) 2.41 (1.04-5.57) 1.0 2.84 (0.98-8.23) 42.3 (1.13-15.6) 9.29 (3.14-27.45) NA NA 1.0 0.8 (0.5-1.3) 1.1 (0.7-1.6) 2.4 (1.8-3.3) 1.0 0.6 (0.3-1.3) 1.3 (0.6-2.5) 2.0 (0.6-6.2)	p<0.001 p=0.57	age, prefecture and occupation			