

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究

(H18-3 次がん-一般-001)

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

津金 昌一郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター

研究分担者

辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科

溝上 哲也 国立国際医療センター研究所

若井 建志 名古屋大学大学院医学系研究科

永田 知里 岐阜大学大学院医学研究科

田中 恵太郎 佐賀大学医学部

松尾 恵太郎 愛知県がんセンター研究所

倉橋 典絵 国立がんセンターがん予防・検診研究センター

平成 21(2009)年4月

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究

(H18-3 次がん-一般-001)

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

津金 昌一郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター

研究分担者

辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科
溝上 哲也 国立国際医療センター研究所
若井 建志 名古屋大学大学院医学系研究科
永田 知里 岐阜大学大学院医学研究科
田中 恵太郎 佐賀大学医学部
松尾 恵太郎 愛知県がんセンター研究所
倉橋 典絵 国立がんセンターがん予防・検診研究センター

平成 21(2009)年4月

目次

I. 総括研究報告

生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究 津金 昌一郎	—————	1
-----------------------------------	-------	---

II. 分担研究報告

1. 生活習慣改善による全がん予防法の開発に関する研究 津金 昌一郎	—————	2 3
2. 生活習慣改善による胃がん予防法の開発に関する研究 辻 一郎	—————	4 7
3. 生活習慣改善による大腸がん予防法の開発に関する研究 溝上 哲也	—————	5 7
4. 生活習慣改善による肺がん予防法の開発に関する研究 若井 建志	—————	7 3
5. 生活習慣改善による乳がん予防法の開発に関する研究 永田 知里	—————	8 3
6. 生活習慣改善による肝がん予防法の開発に関する研究 田中 恵太郎	—————	9 1
7. 生活習慣改善による食道がん・膵臓がん予防法の開発 に関する研究 松尾 恵太郎	—————	1 0 1
8. 生活習慣改善による前立腺がん予防法の開発に関する研究 倉橋 典絵	—————	1 1 5
9. 付表	—————	1 2 5
サマリーテーブル (表 S-1~S-26)		
食物繊維と大腸がん (表 S-1,2)		
身長と大腸がん (表 S-3)		
BMI と肺がん (表 S-4,5)		

大豆製品と肺がん	(表 S-6,7)
乳製品と乳がん	(表 S-8)
魚と乳がん	(表 S-9,10)
糖尿病と肝がん	(表 S-11,12)
野菜と食道がん	(表 S-13,14)
果物と食道がん	(表 S-15,16)
野菜と膵がん	(表 S-17,18)
果物と膵がん	(表 S-19,20)
乳製品と前立腺がん	(表 S-21,22)
カルシウムと前立腺がん	(表 S-23,24)
緑茶と前立腺がん	(表 S-25,26)

10. 引用文献リスト	—————	141
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	—————	151
IV. 研究成果の刊行物・別刷	—————	153

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)
総括研究報告書

生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究

研究代表者 津金昌一郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 予防研究部 部長

研究要旨

平成 19 年度までに評価した要因(喫煙・飲酒・体格・運動・感染症・野菜・果物)以外で、関連が示唆されている要因と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)との関連について、共通基準を用いた評価を行った。その結果、野菜・果物と食道がん、及び、糖尿病と肝がんについて、それぞれ probable な関連と判定したが、その他の要因(食物繊維・高身長と大腸がん、BMI・大豆製品と肺がん、乳製品・魚と乳がん、野菜・果物と膵がん、乳製品・カルシウム・緑茶と前立腺がん)については、判定するには証拠が不十分であった。平成19年度までに判定を終えた要因についても、継続的に文献レビューを行ったところ、文献の追加や新たなエビデンスの構築などにより、果物と胃がんの負の関連は probable から possible に、飲酒と大腸がんの正の関連は probable から convincing に変更した。日本人におけるヘリコバクター・ピロリ菌感染と胃がんとの関連について、刊行論文のメタアナリシスにより胃がんの統合リスクを推定することを試みたが、研究間の異質性が大きく、困難と判断した。共通カテゴリーを用い、緑茶と胃がん、飲酒と肝がん、飲酒と大腸がんとの関連に関するプール解析を行った。その結果、緑茶と胃がんに関しては、男性では関連はみられなかったが、女性では緑茶飲用が 1 日 5 杯以上で胃がんリスクの統計学的有意な低下を認めた。同様に、飲酒と肝がんについては、男女とも現在飲酒者において肝がんリスクの有意な上昇を認めた。飲酒と大腸がんについては、飲酒量の増加に伴いハザード比は直線的に増加し、男性大腸がんの 4 分の 1 が飲酒に起因するものと推定した。

平成 18 年度作成した「現状において日本人に推奨できるがん予防法」を、World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR)による報告書、及び、本研究班で行った評価を踏まえ、内容の見直し、修正、追加を行い「日本人のためのがん予防法」として改訂を行った。

予測モデルを用いて、喫煙、飲酒、BMI の3因子の組み合わせにより得られる各群の中で、10 年以内に何らかのがん、または、循環器疾患を発症する割合、両疾患に生存する割合を求めた。その結果、個人レベルでは、喫煙、飲酒、肥満度を改善することにより、がんに罹患する人の割合が低くなることが予測された。一方、集団レベルでは、喫煙と飲酒を改善することにより、がんになる割合が低くなったが、肥満を改善した場合では、結果はあまり変わらなかった。

地域集団、職域集団などにおいて、がん予防をめざした介入研究を開始・進捗させた。都市部住民における食物摂取頻度調査票(FFQ)の開発とその妥当性の評価を行ったところ、FFQ による摂取量の食事記録との順位相関係数は、栄養素(45 項目の中央値)は男性 0.50、女性 0.39、食品群(44 項目の中央値)は男性 0.44、女性 0.35 であった。メタボリック症候群に該当した勤労男性を対象に、大腸がんに予防的な生活習慣の改善を目指した介入研究を開始したところ、6 ヶ月後介入群で統計学的に有意な体重・腹囲の減少と運動時間の増加を認めた。がん予防のための介入方法の考案に役立てるため、幼児を対象とした苦味の感受性と食習慣の把握を行った。苦味の感受性と野菜やビタミン類摂取量に関連はなかったが、幼児の野菜摂取量には母親の野菜摂取量や食事に対する躰が関連性を示した。食事・運動習慣改善のための介入研究の閉経後女性参加者のベースラインで血清女性ホルモンレベルに関する横断的な検討を行ったところ、血清 estradiol 値は、体重、腰周囲長、体脂肪率、出産数と有意な関連を示した。

分担研究者

辻 一郎・東北大学大学院医学系研究科 教授
溝上哲也・国立国際医療センター研究所 部長
若井建志・名古屋大学大学院医学系研究科 准教授
永田知里・岐阜大学大学院医学研究科 教授
田中恵太郎・佐賀大学医学部 教授
松尾恵太郎・愛知県がんセンター研究所 室長
倉橋典絵・国立がんセンター がん予防・検診研究センター 研究員

研究協力者

井上真奈美・国立がんセンターがん予防・検診研究センター 室長
笹月 静・国立がんセンターがん予防・検診研究センター 室長
島津 太一・国立がんセンターがん予防・検診研究センター 研究員

A. 研究目的

わが国では既に、がんを中心とした生活習慣病が疾病構造の中心であり、日常の生活習慣を改善することによる予防の重要性が強く認識されている。欧米では、これまでに、既存の専門誌論文から得られた科学的証拠にもとづくがん予防のための勧告が種々の機関から出されているが、このような勧告では、もともと科学的証拠の大部分を、日本人以外、特に欧米人を対象とした集団から得られた結果に依存しており、必ずしもすべての勧告が、現代の平均的な日本人に適用できるわけではない。一方、わが国で

は、いくつかの指針が示されている程度であり、これらについても、必ずしも日本人集団を対象とした研究から得られた証拠にもとづいているわけではない。したがって、日本人集団を対象とした研究から得られた科学的証拠の蓄積と、それらを根拠にした、日本人にとって効果的ながん予防方法の開発が急務である。本研究は、日本人ががんを予防するためにおこなうべき適切な生活習慣を、科学的証拠に基づいて提示するとともに、それを達成するための具体的な方法を開発することを目的とする。最終的には、ここで示されたがん予防法を用いた生活習慣改善により、わが国のがん罹患率の減少をめざす。

この目的を達成するために、昨年度に収集した要因(喫煙・飲酒・体格・運動・感染症・野菜・果物)以外の、関連が多く示唆されている食品摂取・病態と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)との関連に関する疫学研究のエビデンスを要約して、本研究班による共通基準によりその関連性の強さを客観的に評価・判定した。今年度は、食物繊維・カルシウム・ビタミン D・高身長と大腸がんとの関連、BMI・大豆製品と肺がんとの関連、乳製品・魚と乳がんとの関連、糖尿病・肥満と肝がんとの関連、野菜・果物と食道がんとの関連、野菜・果物と膵がんとの関連、乳製品・カルシウム・緑茶と前立腺がんとの関連、について行った。

また、すでに関連の強さについて最終判定を行ったものについても、新たな文献が刊行されるのに応じてエビデンスを更新し、今年度は、飲酒と大腸がんとの関連、および、野菜・果物と胃がんについて、再度、評価・判定を行った。

また、昨年度、関連が確実と判定された、ヘリコバクターピロリ感染と胃がんとの関連について、刊行研究のメタアナリシスを行い、量的な評価が可能か検討した。

さらに、わが国の4~6つの現行大規模コホート集団を用いて、共通のカテゴリーによる緑茶と胃がんとの関連、飲酒と肝がんとの関連、飲酒と大腸がんとの関連の大きさをプール解析により求め、エビデンスの構築、および、量的な評価を行った。

平成18年度、World Health Organization (WHO)/ Food and Agriculture Organization (FAO)の報告書や本研究班における評価をもとに、がん予防の提示の試みとして「現状において日本人に推奨できるがん予防法」を報告したが、2007年に刊行された World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR)による「Food, Nutrition, Physical activity, and the prevention of cancer」、及び、研究班で行った評価を踏まえ、見直しを行った。

また、健康的な生活習慣への行動変容を促進させる一つ的手段として、生活習慣、特に、喫煙・飲酒・Body Mass Index (BMI)のそれぞれの要因や組み合わせを持つ人の、10年以内に何らかのがん、または、循環器疾患を発症する割合について予測モデルを用いて検討した。

さらに、がん予防をめざした生活習慣改善の具体的方法を開発評価するための研究として、職域集団、地域集団などにおける介入研究を進捗させた。

B. 研究方法

I. 共通基準を用いた喫煙・飲酒・体格・運動・感染症・食品摂取と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)との関連の強さに関する総括評価

米国国立図書館のデータベース PubMed を用いて、1) 喫煙、飲酒、体格、運動、感染症、食品摂取と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)の罹患または死亡を結果として分析

した疫学研究、2) 日本に住んでいる日本人を対象にした研究、の各条件を満たす文献を検索し、これを、要因ごとにエビデンステーブルに要約する作業を継続して行った。また、すでに関連の強さについて最終判定を行ったものについても、必要に応じて新たな文献をエビデンステーブルに要約する作業を行った。さらに、これらの文献を要約する共通基準として、統計学的有意性も考慮した関連の強さを、Strong: 0.5未満または2.0より大(統計学的に有意); Moderate: 1) 0.5未満または2.0より大(統計学的有意性なし)、または、2) 1.5より大きく2以下(統計学的に有意)、または、3) 0.5以上0.67未満(統計学的に有意); Weak: 1) 1.5より大きく2以下(統計学的有意性なし)、または、2) 0.5以上0.67未満(統計学的有意性なし)、または、3) 0.67以上1.5以下(統計学的に有意); No association: 0.67以上1.5以下(統計学的有意性なし)の4つに分類した。これを用いて、各要因の基準カテゴリーと比較した場合の最小・最大カテゴリーでのリスクの強さを文献ごとに要約し、さらに、科学的根拠としての信頼性について、研究班のメンバーによる総合的な判断によってconvincing, probable, possible, insufficientの4段階で評価し、最終判定した。

(倫理面での配慮)

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

II. ヘリコバクターピロリ感染と胃がんとの関連に関する刊行研究メタアナリシス

昨年度本研究班で作成したエビデンステーブル、サマリーテーブルをもとにメタアナリシスが可能かどうかについて検討を行った。定量的な評価をおこなうために、血清抗ヘリコバクター・ピロリ菌 IgG (HP) 抗体陰性者に対する陽性者の胃がんリスク(オッズ比またはハザード比)(95%信頼区間)を用いて変量効果

モデルにより統合解析をおこない統合リスクを推定した。リスクの統合にあたっては異質性の検定もあわせておこなった。

(倫理面での配慮)

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

III. 緑茶と胃がん、飲酒と肝がん、飲酒と大腸がんとの関連に関するプール解析

1. 緑茶と胃がんとの関連について、厚生労働省研究班による多目的コホート(JPHC コホート I, II)、文部科学省研究班による大規模コホート(JACC)、宮城コホート(Miyagi)、3 府県コホート(宮城 3-pref MIYAGIと愛知 3-pref AICHI)の6コホートについてプール解析をおこなった。統計学的解析では、各コホート別、男女別に、緑茶飲用を1日1杯未満、1日1-2杯、1日3-4杯、1日5杯以上の4群にわけ、1日1杯未満の群を基準とした各群のハザード比(HR)を算出した。コホートごとに算出されたハザード比及び95%信頼区間(95%CI)を用いて random effects model により統合解析をおこない各群の統合ハザード比を推定した。

2. 飲酒と肝がんとの関連について、厚生労働省研究班による多目的コホート研究(JPHCI,II)、文部科学省研究班による大規模コホート研究(JACC)、宮城コホート(Miyagi)の4コホート集団で、プール解析を行った。アルコール量の評価は、各コホート研究の食物摂取頻度調査票により、男性では、非飲酒、現在飲酒(週1回未満、0.1-22.9, 23.0-45.9, 46.0-68.9, 69.0-91.9, 92.0- [エタノール g/日])、女性では、非飲酒、現在飲酒(週1回未満、0.1-22.9, 23.0- [エタノール g/日])のカテゴリに分類した。週1回未満を基準とした各群の相対危険度を求めた。各コホート集団から算出された相対危険度及び95%信頼区間を用いてメタ・アナリシスを行い、飲酒と肝が

んとの関連の大きさの推定値を算出した。傾向性の検定では、現在非飲酒者を除いた上でエタノール量を10g/日を1単位として連続量としてモデルに投入した。

3. 飲酒と大腸がんとの関連について、厚生労働省研究班による多目的コホート研究(JPHCI,II)、文部科学省研究班による大規模コホート研究(JACC)、高山スタディ、宮城コホートの5コホート集団で、プール解析を行った。飲酒量は日本酒1合に含まれるアルコール量23gの倍数で区切った他、欧米でのプール解析で用いられた値でも区分した。各コホート解析担当者が手順書に沿ってリスク分析を行い、それぞれの研究から得られた各コホート集団で、非飲酒者を基準とした場合の各摂取群の相対危険度を求め、その相対危険度及び95%信頼区間を用いてメタ・アナリシスを行い、飲酒と大腸がんとの関連の推定値を算出した。

(倫理面での配慮)

この研究方法は、各コホート研究において倫理的手続きに則してすでに収集されたデータを解析するものであり、かつ各コホート研究の担当者によって集計されたデータを、メタアナリシス担当者が2次的に(研究参加者個々のデータにアクセスすることなく)解析することから倫理面での問題はない。

IV. がん予防法の提示の試み

「現状において日本人に推奨できるがん予防法」の提示後、2007年に刊行されたWCRF/AICRによる「Food, Nutrition, Physical activity, and the Prevention of Cancer」や本研究班における評価をもとに、内容の修正・追加の必要性について研究班で検討し、修正・追加の必要があると考えられた。

そこで、「現状において日本人に推奨できるがん予防法」について、World Health Organization (WHO) (2003)やInternational Agency for Research

on Cancer (AIRC) (2004)の報告、及び、2007年に刊行された WCRF/AIRC の報告書を参考に、本研究班で行った評価を踏まえて、内容の修正・追加を行った。

V. 予測モデルを用いた、生活習慣の組み合わせによるがん・循環器疾患発症割合

厚生労働省研究班による多目的コホート研究 (JPHC 研究)において、1990-93年に実施された、9保健所管内に居住の40-69歳の男女のベースライン調査で、喫煙、飲酒、BMIに関する情報がある96,592人を解析対象者とした。自記式質問票のデータから、喫煙は1日あたりの本数より4群(0本/日、1-19本/日、20-39本/日、40本/日以上)、飲酒は1週間あたりのエタノール量により5群(飲まない、時々飲む、1-150g/週、150-300g/週、300g/週以上)、BMIは身長(m)と体重(kg)から算出し、7群(19未満、19-21、21-23、23-25、25-27、27-30、30以上)にわけ、性別および5歳ごとの年齢階層別に、各個人のもつ、各リスク要因の組み合わせでグループ分けし(4×5×7通り)、その後10年間で何らかのがん、または、循環器疾患を発症する割合を求める予測モデルを作成した。また、各リスク要因が、集団に及ぼす大きさを明らかにするために、生活習慣を仮想的に変化させたデータを作成し、がん、循環器疾患になる割合、がんにも循環器疾患も発症せず生存する割合を求めた。

(倫理面での配慮)

本研究計画については、国立がんセンター倫理審査委員会において承認を得ている(承認番号13-21、16-59)。データは全て匿名化して解析している。

VI. 生活習慣改善の具体的方法を開発評価するための介入研究

1. 都市部住民におけるがん予防のための個別の食事指導を可能にすることを目的として、地域住民を対象に開発された食物摂取頻度調査票 (FFQ)を用いて、都市住民を対象としたFFQの開発と妥当性の評価を行った。国立がんセンターがん予防・検診研究センター(以下予・検センター)を受診した40~69歳の対象者のうち、1季節あたり性・年齢10歳階級別に各層3名(40代男女)、または6名(50、60代男女)、4季節で120名(男女各60名)を対象とした。対象者は受診月ごとに無作為に抽出し、その中から同意が得られたものを調査対象者とした。除外規定は、がん、糖尿病、循環器疾患(脳卒中、心筋梗塞)の既往者、および、東京都、埼玉県、千葉県、神奈川県在住以外とした。調査時期は、2007年5月から2008年4月の間の、春(5~7月)、夏(8~10月)、秋(11~1月)、冬(2~4月)に実施し、質問票による食物摂取頻度調査(FFQ)、週末を含む連続した4日間の秤量法食事記録、デジタルカメラによる食事の撮影、食事記録と同時期の採血、毛髪、24時間蓄尿をおこなった。(倫理面での配慮)

本研究計画は、国立がんセンター倫理審査委員会の承認を受け、各参加者からインフォームド・コンセントを受けて実施している。

2. メタボリック症候群に該当した勤労男性を対象に、大腸がんに予防的な習慣の確立を目指した行動変容プログラムを作成し、その効果を評価する介入研究を実施する。がんを含む重篤な疾患の既往者や、糖尿病で治療中のものを除外した上で、該当者に研究への協力を依頼し、同意が得られた人をブロック化無作為法により順次、介入群と対照群に割り付けた。介入群には、歩数計や行動記録表を渡した上で行動科学的な支援を行った。研究参加1ヵ月後、及び3ヵ月後に追加の指導を行った。初回面談は減量効果が高いと考えられる運動や食行動を中心とした指導を、また追加の面談では適正飲酒、野菜・果物やカ

ルシウム(乳製品)の積極的な摂取について指導した。対照群に対してはパンフレットに基づく一般的な保健指導を行った。6ヵ月目以降、保健サービスのバランスを図るため、対照群に対しても介入指導を実施した。介入による効果を評価するため、研究参加6ヵ月目に生活習慣調査と採血・採尿を行った。

(倫理面での配慮)

本研究計画は国立国際医療センター倫理審査委員会で承認を得た。参加者から文書で同意を得た。

3. がん予防に有効と考えられる野菜摂取を中心に食習慣を把握するとともに、野菜摂取に関連する因子を明らかにし、がん予防のための介入方法の考案に役立てるために、幼児を対象とした食習慣の把握を行った。某幼稚園に通う3-5歳児とその保護者(主に母親)を対象に、アンケートを用い、保護者に子の生活習慣や健康状態、および保護者自身の食習慣、食事に関する親(Parental control over feeding)について回答を依頼した。子供の行動や社会性の評価はStrength and Difficulties Questionnaire(SDQ)を用い、保護者の食習慣は成人用の妥当性を既に評価してある食物摂取頻度調査票を用いた。幼児の各種栄養素摂取は保護者の記入による3日間食事記録で評価を行った。ただし3日中2日は平日を指定し、幼稚園での給食は各幼児の残食を回収し、その量を調べた。また普段新しい食品に対してどのような態度をとるかもfood neophobiaの尺度を用いて評価した。また、苦味に対する感受性を評価するために、6-n-propylthiouracil (PROP) 0.56mmol, 10mlの溶液を用い、この苦味を認知できるかどうかをテストし、苦味を感じ得る者(taster)とそうでない者(nontaster)に分類した(Keller et al)。いくつかの野菜については幼児の好き嫌いを保護者に尋ねた。

(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。岐阜大学大学院医学系研究科倫理審査委員会の許可を得ている。

4. 食事・運動習慣の改善を目指した介入研究に参加した閉経後女性における血清女性ホルモン濃度に関する横断研究を行った。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。ベースライン時の血清を用い、血清エストロン(E1)および血清エストラジオール(E2)を測定した。質問票に含まれる項目、身体測定からは、体重、BMI、腹部周囲長、腰部周囲長を検討項目とした。血清濃度と、各検討項目間を、Mann-Whitney検定あるいはKruskal-Wallis検定を用いて検討した。

(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の一部として実施した。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

I. 共通基準を用いた喫煙・飲酒・体格・運動・感染症・食品摂取と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)との関連の強さに関する総括評価

今年度新たに検討を行った、食物繊維・高身長と大腸がんとの関連、BMI・大豆製品と肺がんとの関連、乳製品・魚と乳がんとの関連、糖尿病と肝がんとの関連、野菜・果物と食道がんとの関連、野菜・果物と膵がんとの関連、乳製品・カルシウム・緑茶と前立腺がんとの関連について、サマリーテーブルに示した(付

表 S1~26)。これをもとにおこなった最終判定では、野菜・果物と食道がんはともに probable な関連、また、糖尿病と肝がんは probable な関連と判定したが、その他の要因(食物繊維・高身長と大腸がんとの関連、BMI・大豆製品と肺がんとの関連、乳製品・魚と乳がんとの関連、野菜・果物と膵がんとの関連、乳製品・カルシウム・緑茶と前立腺がんとの関連)については、判定するには証拠が不十分であった。

また、カルシウム・ビタミン D と大腸がんとの関連、肥満と肝がんとの関連について日本人を対象とした疫学研究のレビューを行った。その結果、カルシウム・ビタミン D と大腸がんとの関連については、コホート研究 2 件(うち 1 件は血漿ビタミン D についてのコホート内症例対照研究)、症例対照研究 2 件を確認し、カルシウムに関する 1 件のコホート研究は、男性において全大腸で弱い関連(リスク低下)を認め、2 件の症例対照研究のいずれもがカルシウムの高摂取と大腸がんとの予防的関連を認めた。ビタミン D については、いずれもはっきりした関連を認めなかった。また、肥満と肝がんとの関連については、6 つのコホート研究と 1 つの症例対照研究が検索され、一般集団を対象としたコホート研究(肝炎ウイルス感染の考慮なし)においてはリスク上昇が観察されていなかったのに対して、慢性肝疾患患者のコホート研究および肝炎ウイルス感染を考慮した症例対照研究ではリスク上昇が観察されていた。

さらに、昨年度までに判定を終えたものについても、継続的に文献レビューをおこなったところ、野菜・果物と胃がんについては、すでに報告されていた 2 つのコホート研究について、追跡期間延長などにより更新され、1 つのコホート研究で重複が見られたために除外された。野菜と胃がんに関するコホート研究は 8 件、果物と野菜に関するコホート研究は 8 件となった。野菜と胃がんに関しては、追加された 2 研究において関連の強さが追加前と変わらず、除外した 1

研究も関連なしであったので、総合判定は変わらず「possible」のままとした。果物と胃がんについては、平成 17 年度の判定で、コホート研究において弱い負の関連を示す研究が 4 件あり「probable」となったが、そのうち 2 件が更新され関連なしとなり、1 件が除外された。したがって、今回の判定では弱い負の関連をしめすコホート研究が 1 件のみとなり、判定は「possible」に変更した。また、飲酒と大腸がんの関連については、本研究においてプール解析を行った文献が追加され、飲酒量の増加に伴いハザード比は直線的に増加し、また、欧米におけるプール解析と比較すると、いずれの飲酒レベルにおいても大腸がんリスクは日本人の方が明らかに高く、日本人は欧米人に比べ飲酒によって大腸がんリスクが高まりやすいことが示唆された。この報告に加えて、WCRF/IARC の報告も考慮にいれ、飲酒と大腸がんの関連を「probable」から、「convincing」に変更した。

今年度の結果を含めた、現在までの評価について、表 A に示す。

II. ヘリコバクターピロリ感染と胃がんとの関連に関する刊行研究メタアナリシス

統合解析の対象となったコホート研究(コホート内症例対照研究 2 件を含む)は 5 件、症例対照研究は 10 件であった。対象となったすべての研究から統合した HP 抗体陰性者に対する陽性者の胃がんリスク(95%信頼区間)は、2.9 (1.9-4.1)であった。研究デザイン、性、病期、部位、組織型別にも統合した胃がんリスクを推定したが、それぞれの要因別にみても統合した胃がんリスクに大きな違いはみられなかった。しかしながら、組織型別解析の intestinal type 以外のすべての項目で研究間の異質性が認められた。

III. 緑茶と胃がん、飲酒と肝がん、飲酒と大腸がんとの関連に関するプール解析

1. 緑茶と胃がんの関連については、男性では関連はみられなかったが、女性では緑茶飲用が1日5杯以上で胃がんリスクの低下を認めた(HR=0.79, 95%CI=0.65-0.96)。さらに、部位別にみると、女性の遠位部胃がんで負の関連を認めた。

2. 飲酒と肝がんの関連については、男女とも現在飲酒者において飲酒と肝がん罹患リスク上昇との間に正の関連をみとめた。週1日未満の飲酒者にたいし、男性ではエタノール量68.0-91.9 g/日、91.9 g/日以上で肝がん罹患の相対危険度はそれぞれ1.8、1.7、女性では23.0 g/日以上で3.6と有意に上昇していた。

3. 飲酒と大腸がんの関連については、飲酒量の増加に伴いハザード比は直線的に増加し、1日の飲酒量(エタノール換算)が69 g以上では非飲酒者に比べ大腸がんリスクは約2倍に達した。多量飲酒に伴うリスクの増大は結腸と直腸でほぼ同様であるが、1日飲酒量23~45.9 gでは結腸でのみ有意なリスクの上昇をみとめた。女性でも1日23 g以上の摂取群で有意なリスク上昇を認めた。欧米におけるプール解析と比較すると、いずれの飲酒レベルにおいても大腸がんリスクは日本人の方が明らかに高く、日本人は欧米人に比べ飲酒によって大腸がんリスクが高まりやすいことが示唆された。

IV. がん予防法の提示の試み

まず、表題を「日本人のためのがん予防法—現状において日本人に推奨できる科学的根拠に基づいたがん予防法—」とし、さらに、WHO、IARC、WCRF/AICR 報告書、および、がん以外の他疾患との関連も考慮し、喫煙、飲酒、食事、身体活動、体形、感染について、以下の6項目にまとめ、目標も提示した。この内容は、「日本人のためのがん予防法」として、国立がんセンターがん対策情報センター がん情報サービスにおける一般向け情報のひとつとして公開さ

れている(http://ganjoho.ncc.go.jp/public/pre_scr/prevention/evidence_based.html)。

日本人のためのがん予防法

1) 喫煙

たばこは吸わない。他人のたばこの煙を可能な限り避ける。

目標

たばこを吸っている人は禁煙をしましょう。吸わない人も他人のたばこの煙をできるだけ避けましょう。

2) 飲酒

飲むなら、節度のある飲酒をする。

目標

飲む場合は1日あたりアルコール量に換算して約23g程度まで(日本酒なら1合、ビールなら大瓶1本、焼酎や泡盛なら1合の2/3、ウイスキーやブランデーならダブル1杯、ワインならボトル1/3程度)。飲まない人、飲めない人は無理に飲まない。

3) 食事

偏らずバランスよくとる(塩蔵食品、食塩の摂取は最小限にする。野菜や果物不足にならない。加工肉、赤肉(牛・豚・羊など)はとりすぎないようにする。飲食物を熱い状態で取らない)。

目標

食塩は1日あたり男性10g、女性8g未満、特に、高塩分食品(たとえば塩辛、練りうになど)は週に1回以内に控えましょう。

野菜・果物を1日400g(たとえば野菜を小鉢で5皿、果物1皿くらい)はとりましょう。

ハム・ソーセージ・ベーコンなどの加工肉、牛・豚・羊などの赤肉の摂取は控えめにしましょう。

飲食物を熱い状態でとらないようにしましょう。

4) 身体活動

日常生活を活動的に過ごす。

目標

たとえば、ほとんど座って仕事をしている人なら、ほぼ

毎日合計 60 分程度の歩行などの適度な身体活動に加えて、週に1回程度は活発な運動(60分程度の早歩きや 30 分程度のランニングなど)を加えましょう。

5) 体形

成人期での体重を適正な範囲に維持する(太りすぎない、やせすぎない)。

目標

中高年期男性のBMI(体重(kg)/身長(m)²)で 21~27、中高年期女性では 19~25 の範囲内になるように体重を管理する。

6) 感染

肝炎ウイルス感染の有無を知り、感染している場合はその治療の措置をとる。

目標

地域の保健所や医療機関で、一度は肝炎ウイルスの検査を受けましょう。

V. 予測モデルを用いた、生活習慣の組み合わせによるがん・循環器疾患発症割合

喫煙・飲酒・BMI の各要因の組み合わせで、がんにも循環器系疾患にもならず生存する人の割合が最も低くなった、最も不健康な組み合わせは、男性では、「喫煙 40 本/日以上・飲酒 300g エタノール/週以上・BMI 30kg/m²以上」であり、逆に最も高くなった、最も健康的な組み合わせは「喫煙 なし・飲酒 時々・BMI 25-27kg/m²」であった。

また、がんについて、最も不健康な組み合わせとその他の組み合わせの値を比べると、3つのリスク要因のうち 1 つでも健康的な要素(喫煙しない、または飲酒時々、または BMI25-27)を持っている人では、がんになる人の割合が低くなった。循環器疾患についても、同様の結果であった。さらに、要因別にみると、がんでは喫煙と飲酒の効果が、循環器疾患では喫煙と肥満の効果が大きく、病気の発症の割合を減少させる効果が、3つのリスク要因で異なることが認め

られた。生活習慣を仮想的に変化させたデータを作成し、がん、循環器疾患になる割合、がんにも循環器疾患も発症せず生存する割合を求めた結果、平均的なリスクを持つ群と比較して、禁煙した場合と飲酒量を減らした場合に、生存する割合が高くなった。しかし、BMI30 以上の肥満を 23-27 に落とした場合では、結果はあまり変わらなかった。

VI. 生活習慣改善の具体的方法を開発評価するための介入研究

1. 平成 21 年 4 月までに、12 回の調査を行い、合計 143 名から食事記録が得られた。4 日間の食事記録調査からのエネルギー、栄養素の摂取状況と、FFQ から得られた摂取状況と比較し、妥当性の検討を行った。その結果、FFQ による摂取量の食事記録との順位相関係数は、栄養素(45 項目の中央値)は男性 0.50、女性 0.39、食品群(44 項目の中央値)は男性 0.44、女性 0.35 であった。この値は、地域住民を対象とした妥当性(多目的コホート研究の結果)とほぼ同等か、上回る結果であった。

2. メタボリック症候群に該当した勤労男性を対象に、大腸がんに予防的な習慣の確立を目指した行動変容プログラムを作成し、その効果を評価する介入研究を行ったところ、平成 19 年 10 月末から 20 年 2 月末までに 109 名が研究に参加した。55 名を介入群に、54 名を対照群に割り付けた。6ヶ月目までに 5 名が中途脱落した。平成 21 年 2 月までに 6ヶ月調査を完了した 101 名について解析した。6ヶ月間の平均体重減少は介入群・対照群それぞれ 2.0 kg、0.3 kg と、介入群は対照群に比べ有意な増加を認めた(t 検定、 $p=0.002$)。生活習慣では、週当たりの平均運動時間の増加は介入群 61.1 分、対照群 4.6 分と、介入群が対照群に比べ有意に増加していた(Wilcoxon 検定 $p=0.0035$)。野菜、果物、乳製品の摂取頻度、飲酒量には両群で差を認めなかった。

3. 幼児を対象とした苦味の感受性、および、食習慣の把握を行ったところ、PROP による taster は 193 名(68.7%) nontaster は 88 名(31.3%)であり、nontaster はピーマン、ネギを嫌う割合が高かったが、野菜および野菜に多く含まれるビタミンやカロチンの摂取量は taster と nontaster に差はなかった。PROP 感受性は果物その他の食品群、栄養素とも関連性はなかった。Food neophobia のスコア、SDQスコアとも野菜の摂取量に関連はなく、Parental control over feedingとの関連性が認められ、親が子供の食事に対しコントロールが高いと野菜の摂取量が高かった。また子供の野菜摂取量は母親の野菜摂取量と相関が認められた($r = 0.23$)。

4. 食事・運動習慣の改善を目指した介入研究に参加した閉経後女性における血清女性ホルモン濃度に関する横断研究を行った結果、E2 に関して、体重、腰部周囲長、体脂肪率で、これらの値が高いほど、E2 濃度が有意に高いことが示された。また、出産経験の有無、あるいは出産数に関して有意な関連が認められた。出産数がある、また出産数が多いほど E2 濃度が低い傾向が認められた。BMI に関しては有意な関連は認めなかった。一方 E1 に関しては、出産数に関してのみ有意な関連を認めた。出産数が多いほど E1 値が低い傾向であった。食物摂取頻度調査に基づくエネルギー、死亡、大豆製品摂取量と E1/E2 との間には関連は認められなかった。

D. 考察

I. 共通基準を用いた喫煙・飲酒・体格・運動・感染症・食品摂取と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)との関連の強さに関する総括評価

食物繊維と大腸がんの関連について、食物繊維は従来から大腸がんを予防する可能性がある栄養

成分として注目されてきた。欧米における最近の大規模コホートの結果は一致しないため、その予防効果に疑問が呈されたが、2007 年の世界がん研究基金と米国がん研究所の報告書ではメタ分析の結果を加味して「ほぼ確実」とされた。しかしながら、より多く摂取することでさらにリスクが低下するのかどうかははっきりせず、ひとつのメタ分析ではある程度以上の摂取でさらなるリスク低下は認めていない。日本における2つの大規模コホートにおいて観察された予防的な関連も、量-反応関係については一致しておらず、さらなる知見の蓄積が求められよう。

高身長と大腸がんについて、世界がん研究基金と米国がん研究所の報告書では、高身長は大腸がんのリスクを高めることが「確実」な要因に分類されている。日本の3つのコホート研究の結果は一致していなかった。強い関連を認めた研究の調査対象地域は限定されているのに対し、関連を認めなかった研究では調査地域は全国各地にわたっている。地域に偏在する他のより強いリスク要因による交絡が疑われる。または、身長を決定する要因の大腸がんリスクへの関与の度合いが日本と欧米では異なることと考えることもできる。

肺がん和 BMI の関連については、日本でのエビデンスが不足しているが、男性ではやせが肺がんリスクを高める可能性が示唆される。また女性では肺がん和 BMI の間に U 字型の関連があるかもしれない。しかし喫煙者のやせによる交絡が否定できず、さらに追加の研究が必要である。

大豆製品摂取と肺がんリスクとの関連については、味噌汁では正の関連、豆腐では負の関連と、食品により異なる傾向が認められたが、現時点では両食品による肺がんリスクの相違を説明する要因は明らかではない。今後、生物学的機序の解明が必要である。その点で、EGFR 変異を伴う非小細胞がん症例において、とくに大豆製品摂取量が肺がんリスクと負に関

連していることは、EGFR 変異を伴う非小細胞がんのリスクとエストロゲン曝露の関連を示唆する疫学的所見とともに、大豆中インフラボンの抗エストロゲン作用が一部肺がんの発生を抑制する可能性を示すものとして注目される。

乳製品と乳がんの関連については、乳製品には飽和脂肪酸や IGF-1・農薬・殺虫剤などがリスクを高めると考えられるような物質から、逆にカルシウムやビタミン D などリスク低下の期待できる栄養素も含まれている。本レビューでも4研究のうち相反する結果が認められたが、他国で行われている研究でも乳がんとの関連性は一致していない(最近のレビュー、Michels, Cancer 2007)。2002年 Missner らによる先行の8つのコホート研究、対象者数約35万人のプール解析では高摂取群での相対危険度は0.93(95% CI 0.84-1.03)と関連性を支持するものではなかった。乳製品と乳がんリスクに関するコホート研究は日本ではいまだ報告されておらず、現段階でまとめた評価は困難である。日本における乳製品摂取量は食習慣の変化に従い増加してきたものの欧米に比べ低い。乳製品が多様な物質を含むことと合わせ、populationにより乳がんリスクとの関連性が異なることも考えられ、日本人におけるデータの蓄積が必要である。

魚や乳がんの関連については、実験研究では魚類に多く含まれる long-chain EPA や DHA が乳腺の細胞増殖を阻害することが示されているが、一方、がん化に関わるような重金属や有機化学物質の汚染の影響も懸念されている。魚の摂取が乳がんリスクを低下させるのかは日本人に限らず疫学研究の結果は明確でない。2003年に Terry らが7つのコホート研究と19のケース・コントロール研究のレビューを行ったが、ほとんどの研究が関連性を示していなかった。その後のコホート研究、EPICや米国からの研究でも、関連性は認められていない。しかし、魚類の摂

取の比較的高い国ではリスクの低下傾向を示しており、本レビューでの Key らのコホート研究や先の long-chain n-3 脂肪酸摂取のコホート研究の結果は魚による乳がんリスク低下を示唆するものである。しかるに研究数も少なく、fishあるいはcooked fishの項目では関連性が認められず、結論を得るには不十分といえる。

糖尿病と肝がんの関連について、今回の評価では、大部分の研究で糖尿病と肝がんリスクの正の関連が観察されている事が明らかとなり、結果の一貫性が高い事が判明した。しかし、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、糖尿病患者集団あるいは一般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、その結果見かけ上、肝がん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、この問題のある程度回避できるものと推測されるが、上記の様にリスク上昇の程度は糖尿病患者集団あるいは一般集団を対象とした場合よりも小さく、また一部の研究では関連が明らかでなかった。したがって、糖尿病と肝がんの正の関連が本当に因果関係であるかどうかは慎重に解釈する必要があるものと判断した。

野菜・果物と食道がんの関連について、日本人集団において、野菜・果物摂取は食道がんリスクをほぼ確実に低下させることが示された。この結果は、WCRF/AICR の報告と全く矛盾しない。日本人においても野菜・果物摂取により、食道がんが予防されるであろうとほぼ結論できる。

野菜・果物と膵臓がんの関連について、野菜摂取と膵臓がんの関連は、WCRF/AICR の報告では十分な評価がなされていない。一方、果物摂取との関連に関しても、示唆的ではあるが十分な知見はないと結論されている。日本人集団において、野菜・果物摂取と膵臓がんリスクの間の関連はデータ不十分で

あるという結果が得られた。

乳製品・カルシウムと前立腺がんについて、欧米では、多くの研究で乳製品が前立腺がんのリスクであることが報告され、2007年に刊行されたWCRF/AICRでも、乳製品は前立腺がんのリスクを上げる可能性のある要因とされている。また、カルシウムは前立腺がんのリスクを、ほぼ確実に上げる要因とされており、乳製品中にはカルシウムが多く含まれるので、乳製品と前立腺がんの関連は、カルシウムが、血中のビタミンD濃度を下げたり、Insulin-like growth factor-I(IGF-I)濃度を上げたりすることによる可能性が考えられている。しかし、今回、日本人を対象にした研究で、乳製品およびカルシウムと前立腺がんリスクとの関連を整理したが、一致した結果はみとめられず、また、研究数が少なく関連を判定するには不十分であった。

緑茶と前立腺がんについて、WCRF/AICR報告書によると、Limited no conclusionとされている。日本人は、欧米人と比較して緑茶摂取量が多く、また、実験研究では、緑茶に含まれるカテキンによる、アポトーシス誘導、細胞増殖抑制、テストステロンレベル抑制、アンドロゲンレセプターの転写抑制などの作用により、前立腺がんを予防する効果が期待されている。しかし、今回、日本人を対象にした研究で、緑茶飲用と前立腺がんリスクとの関連を整理したが、1つのコホート研究で、緑茶飲用と進行前立腺がんに負の関連をしめすにとどまり、総じて前立腺がんリスクとの明確な関連は認めなかったが、研究数が少なく関連を判定するには不十分であった。

II. ヘリコバクター・ピロリ感染と胃がんとの関連に関する刊行研究メタアナリシス

ヘリコバクター・ピロリ感染と胃がんとの関連について、刊行研究のメタアナリシスを行ったが、研究間の異質性が認められた。研究間の異質性を説明する

要因として、まず考えられたのは個々の研究対象者の年齢である。サマリーテーブルに症例対照研究の症例、対照それぞれにおけるHP抗体の陽性率を追加した結果をみると、高齢者を多く含む研究ほど症例でのHP抗体陽性率が低くなっている。胃がんと診断された高齢者ではヘリコバクター・ピロリ菌感染による胃粘膜萎縮が高度にすすみHP抗体価が陰転化している可能性が高い。これにより、高齢者を多く含んだ集団では胃がん発生のオッズ比が過小評価され、研究間の異質性につながったことが考えられた。

III. 緑茶と胃がん、飲酒と肝がん、飲酒と大腸がんとの関連に関するプール解析

緑茶と胃がんの関連について、プール解析をおこなったところ、男性では関連はみられなかったが、女性では緑茶飲用が1日5杯以上で胃がんリスクの低下を認めた。さらに、部位別にみると、女性の遠位部胃がんで負の関連を認めた。この結果は、緑茶飲用と胃がんリスクの関連において、いくつかの注目すべき点を提起している。一つ目は、男女差が認められたことである。この男女差は、女性の方が男性よりも緑茶摂取量が多いこと、喫煙者が少ないことのほかに、緑茶に含まれるkaempferolやlignanなどのポリフェノールがエストロゲン作用を有していて、女性でより強い予防効果が得られる可能性があることが考えられる。二つ目は、部位別に緑茶の効果の違いが認められたことである。このことは、熱い温度の緑茶を飲むことにより、近位部胃がんのリスクをあげるの、緑茶の胃がん予防効果が弱まっている可能性や、遠位部胃がんに関連のある、ヘリコバクター・ピロリ菌による胃炎を緑茶が抑制する可能性があることが考えられる。今後、本研究で認められた、性差や部位別の効果の差を解明していくことが、胃がんの病因のメカニズムを明らかにすることになると考えられた。

飲酒と肝がんとの関連についてのプール解析をおこなったが、男女とも飲酒習慣が、週 1 回未満、23.0 エタノール g/日未満でもっとも肝がん罹患リスクが低くなっており、飲酒量が増加するにしたがい肝がん罹患リスクが増加していた。また、非飲酒者では肝がん罹患リスクの上昇がみられた。日本においては、肝がん症例の 9 割以上がウイルス性慢性肝炎からの発症である。ウイルス性肝炎から肝がんに至る経過は長い間、非飲酒者での肝がん罹患リスクの上昇は何らかの理由で飲酒できなくなった肝がんのハイリスク集団を観察していると考えられた。また、現在飲酒者であってもベースライン時点で慢性肝炎に関連した症状があり飲酒量を減らしている可能性もあり、その場合には飲酒による肝がん罹患リスクを過小評価している可能性が考えられる。肝疾患の既往歴なしの集団では、非飲酒者で肝がんのリスク上昇がなく、現在飲酒者においては、飲酒量と肝がんとの間に用量反応性がみられた。この集団では、少なくとも自覚症状のあるような慢性肝炎の者は少ない可能性が高く、飲酒による肝がんリスクの増加に関する因果性を支持するものと考えられた。

飲酒と大腸がんの関連を明らかにするためのプール解析では、飲酒量の増加に伴いハザード比は直線的に増加し、1日の飲酒量(エタノール換算)が 69 g 以上では非飲酒者に比べ大腸がんリスクは約 2 倍に達した。多量飲酒に伴うリスクの増大は結腸と直腸でほぼ同様であるが、1日飲酒量 23~45.9 g では結腸でのみ有意なリスクの上昇がみられた。女性でも 1日 23 g 以上の摂取群で有意なリスク上昇を認めた。欧米におけるプール解析と比較すると、いずれの飲酒レベルにおいても大腸がんリスクは日本人の方が明らかに高く、日本人は欧米人に比べ飲酒によって大腸がんリスクが高まりやすいことが示唆された。今回観察された関連が飲酒によって引き起こされたものと仮定すると、日本人男性に発生した大腸がんのう

ち約 4 分の 1 が 1 合以上の飲酒に寄与することになる。飲酒との強い関連が日本人の遺伝的体質によるものなのか、あるいは環境要因によるものなのかは明確でないが、飲酒を控えることは日本人男性において優先度が高い大腸がん予防策であろう。

IV. がん予防法の提示の試み

平成 18 年度に提示した「現状において日本人に推奨できるがん予防法」を改訂し、「日本人のためのがん予防法」を提示したが、今後も、日本人を対象とした疫学研究の系統的なレビューを継続し、必要に応じて、随時、修正・追加する必要がある。

V. 予測モデルを用いた、生活習慣の組み合わせによるがん・循環器疾患発症割合

予測モデルを用いて、喫煙、飲酒、BMI の 3 因子の組み合わせにより得られる各群の中で、10 年以内に何らかのがん、または、循環器疾患を発症する割合を求めた結果、個人レベルでは、喫煙者が禁煙、飲酒量の多い人が節酒、肥満度の高い人 (BMI30 以上) が適度にやせる (BMI25-27) ことにより、がんと循環器疾患のリスクを同時に下げ、結果としてどちらの病気にもならず生存する人の割合が高くなることが予測された。また、3つの要因のうち、1つでも健康的な要素をもっていると、生存割合が高くなる可能性が示された。一方、集団レベルでは、禁煙した場合と飲酒量を減らした場合は、平均的なリスクをもつ集団よりも、がん・循環器疾患にもならず生存する割合が高くなったが、BMI30 以上の肥満を 23-27 に落とした場合では、結果はあまり変わらなかった。

日本の中高年層の肥満度の分布を欧米人と比較してみると、BMI が 30 以上の肥満の人は、ヨーロッパで約 15-20%、米国で約 30% であるが、日本人では、この研究の対象者でも国民栄養調査結果でも共に 2-3% となっており、日本では肥満の割合が非常に

少ない。本研究の結果と日本での肥満者の割合から考察すると、日本で肥満を対象とした健康政策をすすめた場合、あてはまる対象者が少ないために日本人全体の病気の減少にはつながらない可能性が考えられる。したがって、がんと循環器疾患を減少させるには、まず禁煙・節酒の健康政策を推進し、その次に対象者を肥満度の高い集団に絞って肥満度を下げる政策をすすめることが、より効果的な予防につながるかと考えられた。

本研究の特徴は、それぞれのリスクをもつグループで、10年間でがんまたは循環器系疾患を発症する人は何%なのかという具体的な数値を提示したことであり、このことは、個人への強いメッセージになると考えられる。例えば、非喫煙者に対し喫煙者の疾病の発症リスクが何倍かという相対的な数値ではなく、全体の中での発症者の割合が何%から何%に増えるかを提示することは、より具体的な情報として、個人の生活習慣を見直す意識の改善につながることを期待される。

今後は、同様な手法を用いて、個別のがんについての検討や、喫煙・飲酒・BMI 以外の生活習慣を加えた検討も行っていく必要がある。

VI. 生活習慣改善の具体的方法を開発評価するための介入研究

都市部住民を対象とした妥当性は、地域住民を対象とした妥当性とほぼ同等か、上回る結果であった。今後は、血液から測定された生体指標との関連も検討する。あわせて、デジタルカメラで行う食事評価の疫学研究への応用可能性についても検討する。

メタボリック症候群に該当した勤労男性を対象に、大腸がんに予防的な習慣の確立を目指した行動変容プログラムを作成し、その効果を評価する介入研究を行ったところ、介入群で、体重減少と平均運動時間の増加がみられ、野菜、果物、乳製品の摂取頻度、

飲酒量には両群で差を認めなかった。メタボリック症候群の男性において、行動変容型の保健指導は、大腸がんに関連する要因のうち、肥満・運動に対して好ましい効果があることがわかった。一方、飲酒、野菜・果物、牛乳といった嗜好品・食習慣については両群間で差を認めなかった。

幼児を対象とした苦味の感受性、および、食習慣の把握を行った。PROP を用いたテストでは、比較的明確に識別でき、またこの分布も人種により異なることが古くからの研究で明らかにされている。欧米では nontaster は約 30%とされている。日本では 14.3%との報告があるが、本研究では 31.3%と比較的高率であった。苦味に対する感受性が低い者がより野菜を摂取する可能性があると考えたが、本研究では苦み感受性は一部の野菜の嗜好と関連あるものの全体の野菜摂取量や葉酸、ビタミン等との関連性はないことが示された。幼児を対象に栄養指導を行う上で、苦みへの感受性を考慮した個別の指導法はそれほど有効でないと考えられた。

欧米の閉経後女性における研究において、身体特徴、特に肥満と関連する特徴と血清・血漿中の女性ホルモン濃度との関連が示されてきた。本邦における、この領域における知見は少ないため、食事・運動習慣の改善を目指した介入研究に参加した閉経後女性を対象に、ベースラインにおける血清女性ホルモン濃度に関する横断研究を行った。結果は、欧米人における検討とほぼ同様に、肥満と関連のある測定項目が特に E2 との間に正の相関が認められた。この事は、内因性のエストロゲンが日本人集団でも欧米人と同様肥満に関連する要因の影響を受けていることを示唆すると考えられる。本邦における閉経後のホルモン関連である乳がんにおいて、肥満がリスク要因として確実な関連を示していることと併せて考えても矛盾のない結果と言える。ただし、BMI に関しては、今回の検討者数が少なかったこともあり、示唆的

な傾向は認めるものの有意な差とはならなかったことは注目する必要がある。日本人女性におけるBMIは欧米人のそれと比べると、全体的に低くまたそのばらつきも小さいことが知られる。腰部周囲長や体重、肥満度の方がBMIよりもホルモン濃度に関して感度が高いことを示しているのかも知れない。今後別集団で大規模に検討すべき課題と考えられる。

出産歴、出産数と閉経後のホルモン濃度との関連に関しては、その解釈は難しい。メカニズム的な観点からの検討も併せて、更なる検討が必要と考えられる。また、食物摂取頻度調査からの各種推定値との間にE1/E2ともに関連を示さなかったことに関しても、別集団における検証が待たれる。

E. 結論

平成19年度までに収集した要因(喫煙・飲酒・体格・運動・感染症・野菜・果物)以外の、関連が多く示唆されている要因(その他の食品・病態など)と全がん及び主要部位がん(胃・大腸・肺・乳・肝・食道・膵・前立腺)との関連の強さについて、共通基準を用いた総括評価をおこなった。その結果、野菜・果物と食道がんはともにprobableな関連、また、糖尿病と肝がんはprobableな関連と判定されたが、その他の要因(食物繊維・高身長と大腸がんとの関連、BMI・大豆製品と肺がんとの関連、乳製品・魚と乳がんとの関連、野菜・果物と膵がんとの関連、乳製品・カルシウム・緑茶と前立腺がんとの関連)については、判定するには証拠が不十分であった。

昨年度までに判定を終えたものについても、継続的に文献レビューをおこなったところ、文献の追加などに伴い、果物と胃がんの負の関連は「probable」から「possible」に、飲酒と大腸がんの正の関連は「probable」から「convincing」に変更された。

日本人におけるヘリコバクター・ピロリ菌感染と胃がんとの関連における刊行研究のメタアナリシスによ

り胃がんの統合リスクを推定することを試みたが、研究間の異質性が大きく、困難と考えられた。

共通カテゴリーを用い、緑茶と胃がん、飲酒と肝がん、飲酒と大腸がんとの関連に関するプール解析を行った。その結果、緑茶と胃がんに関しては、男性では関連はみられなかったが、女性では緑茶飲用が1日5杯以上で胃がんリスクの低下を認めた。同様に、飲酒と肝がんについては、男女とも現在飲酒者において肝がんリスク上昇を認めた。飲酒と大腸がんについては、飲酒量の増加に伴いハザード比は直線的に増加し、男性大腸がんの4分の1が飲酒に起因することが推定された。

平成18年度作成した「現状において日本人に推奨できるがん予防法」について、World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR)による「Food, Nutrition, Physical activity, and the prevention of cancer」報告書、及び、本研究班で行った評価を踏まえ、内容の見直し、修正、追加を行い、「日本人のためのがん予防法」として改訂を行った。

予測モデルを用いて、喫煙、飲酒、BMIの3因子の組み合わせにより得られる各群の中で、10年以内に何らかのがん、または、循環器疾患を発症する割合を求めた。その結果、個人レベルでは、喫煙、飲酒、肥満度を改善することにより、がんと循環器疾患を発症する人の割合が低くなることが予測された。一方、集団レベルでは、喫煙と飲酒を改善することにより、がん・循環器疾患にもならず生存する割合が高くなったが、肥満を改善した場合では、結果はあまり変わらなかった。

地域集団、職域集団などにおいて、がん予防をめざした介入研究を開始・進捗させた。メタボリック症候群に該当した勤労男性を対象に、大腸がんに予防的な習慣の確立を目指した介入研究を開始したところ、介入開始6ヵ月後において対照群と比較し統

計学的に有意な体重・腹囲の減少と運動時間の増加を認めた。がん予防のための介入方法の考案に役立てるために、幼児を対象とした苦味の感受性と食習慣の把握を行った。苦味の感受性と野菜やビタミン類の摂取量に関連はみとめられなかったが、幼児の野菜摂取量には母親の野菜の摂取量や食事に対する躰が関連性を示した。食事・運動習慣改善のための無作為割付による介入研究の閉経後女性参加者のうち、ベースラインデータに対して血清女性ホルモンレベルに関する横断的な検討を行ったところ、血清 estradiol 値は、体重、腰周囲長、体脂肪率、出産数と有意な関連を示した。

これらの結果は、本研究班において開設したホームページ (http://epi.ncc.go.jp/can_prev/) やがん情報サービス (http://ganjoho.jp/public/pre_scr/prevention/evidence_based.html) で公開し、広く国民に還元している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tsugane S, et al. Alcohol drinking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:816-38.
- 2) Mizoue T, Wakai K, Nagata C, Tsuji I, Tanaka K, Matsuo K, Tsugane S, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled analysis of results from five cohort studies. *Am J Epidemiol*. 2008;167:1397-406.
- 3) Shimazu T, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsugane S, et al. Alcohol drinking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:8-25.
- 4) Kurahashi N, Tsugane S, et al. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2008;167:71-7.
- 5) Ishiguro S, Tsugane S, et al. Risk factors of biliary tract cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study); with special focus on cholelithiasis, body mass index, and their effect modification. *Cancer Causes Control*. 2008;19:33-41.
- 6) Takachi R, Tsugane S, et al. Fruit and vegetable intake and risk of total cancer and cardiovascular disease: Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Am J Epidemiol*. 2008;167:59-70.
- 7) Kurahashi N, Tsugane S, et al. Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: a prospective study. *Int J Cancer*. 2008;122:653-7.
- 8) Otani T, Tsugane S, et al. Plasma folate and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Causes Control*. 2008;19:67-74.
- 9) Luo J, Tsugane S, et al. Green tea and coffee intake and risk of pancreatic cancer in a large-scale, population-based cohort study