

表 1-2 Results from a pooled analysis (random-effects model) of gastric cancer incidence by green tea consumption in Japanese men, 1984-2004

	Total	Green tea consumption				HR	(95%CI)	p for Trend	p for Heterogeneity
		<1 cup/day	1-2 cups/day		≥5 cups/day				
			HR	(95%CI)					
Total									
Number of subjects	100,479	19,877	21,355	26,369	32,878				
Person-years	1,035,158	205,165	219,427	271,469	339,097				
Number of cases	2,495	420	452	610	1,013				
Crude rate (per 100,000)	241.03	204.71	205.99	224.70	298.73				
(Random effect model)									
Age- and area-adjusted (model 1)		1.00 (Reference)	0.98 (0.85- 1.14)	0.95 (0.82- 1.09)	1.10 (0.90- 1.34)		0.394	0.110	
Multivariate-adjusted (model 2)		1.00 (Reference)	0.97 (0.84- 1.12)	0.94 (0.81- 1.08)	1.06 (0.86- 1.29)		0.792	0.132	
Multivariate-adjusted (model 3)		1.00 (Reference)	0.97 (0.83- 1.12)	0.93 (0.81- 1.08)	1.06 (0.86- 1.30)		0.739	0.104	
Smoking status									
Never or former smokers									
Number of subjects	42,787	8,485	9,035	11,761	13,506				
Person-years	443,162	87,549	92,917	121,146	141,549				
Number of cases	979	167	178	233	401				
Crude rate (per 100,000)	220.91	190.75	191.57	192.33	283.29				
(Random effect model)									
Age- and area-adjusted (model 1)		1.00 (Reference)	0.99 (0.79- 1.23)	0.86 (0.69- 1.06)	1.11 (0.91- 1.35)		0.406	0.538	
Multivariate-adjusted (model 2)		1.00 (Reference)	0.96 (0.77- 1.19)	0.83 (0.67- 1.03)	1.07 (0.88- 1.30)		0.784	0.726	
Multivariate-adjusted (model 3)		1.00 (Reference)	0.96 (0.77- 1.20)	0.84 (0.68- 1.04)	1.09 (0.90- 1.33)		0.539	0.622	
Current smokers									
Number of subjects	53,438	10,510	11,540	13,724	17,664				
Person-years	555,136	109,862	119,803	142,719	182,752				
Number of cases	1,366	227	254	342	543				
Crude rate (per 100,000)	246.07	206.62	212.01	239.63	297.12				
(Random effect model)									
Age- and area-adjusted (model 1)		1.00 (Reference)	0.99 (0.83- 1.19)	1.00 (0.82- 1.22)	1.05 (0.82- 1.35)		0.564	0.050	
Multivariate-adjusted (model 2)		1.00 (Reference)	0.99 (0.82- 1.19)	0.99 (0.81- 1.20)	1.03 (0.81- 1.31)		0.817	0.107	
Multivariate-adjusted (model 3)		1.00 (Reference)	0.98 (0.81- 1.18)	0.97 (0.80- 1.19)	1.01 (0.79- 1.29)		0.727	0.033	
Subsite									
Proximal (upper third)									
Number of subjects	65,321	15,019	14,943	16,517	18,842				
Person-years	662,495	155,665	152,476	168,202	186,152				
Number of cases	217	38	41	42	96				
Crude rate (per 100,000)	32.75	24.41	26.89	24.97	51.57				
(Random effect model)									

Age- and area-adjusted (model 1)	1.00	(Reference)	1.11	(0.71- 1.74)	0.76	(0.46- 1.26)	1.43	(0.97- 2.12)	0.069	0.847
Multivariate-adjusted (model 2)	1.00	(Reference)	1.09	(0.70- 1.72)	0.77	(0.46- 1.29)	1.42	(0.96- 2.11)	0.080	0.785
Multivariate-adjusted (model 3)	1.00	(Reference)	1.10	(0.70- 1.73)	0.79	(0.46- 1.35)	1.43	(0.96- 2.14)	0.081	0.737
Distal (lower two-thirds)										
Number of subjects	65,321	15,019	14,943			16,517		18,842		
Person-years	662,495	155,665	152,476			168,202		186,152		
Number of cases	947	185	185			249		328		
Crude rate (per 100,000)	142.94	118.84	121.33			148.04		176.20		
(Random effect model)										
Age- and area-adjusted (model 1)	1.00	(Reference)	0.92	(0.74- 1.13)	0.97	(0.80- 1.18)	1.02	(0.84- 1.24)	0.690	0.270
Multivariate-adjusted (model 2)	1.00	(Reference)	0.89	(0.72- 1.11)	0.93	(0.77- 1.14)	0.95	(0.78- 1.15)	0.746	0.299
Multivariate-adjusted (model 3)	1.00	(Reference)	0.91	(0.73- 1.12)	0.95	(0.77- 1.16)	0.96	(0.79- 1.17)	0.856	0.316

Model 2: Adjusted for age (continuous), area (JPHC-I, JPHC-II and JACC only), smoking (never smoker, past smoker, current smoker of 1-19 cigarettes/day, or current smoker of ≥ 20 cigarettes/day), ethanol intake (never/former drinker, occasional drinker (< 1 cup/day, 1-2 cups/day, ≥ 3 cups/day), ≥ 46 g/day), rice intake (< 4 bowls/day, ≥ 4 bowls/day), soy bean paste soup (< 1 cup/day, 1-2 cups/day, ≥ 3 cups/day).

Model 3: Adjusted for pickled vegetable intake (< 1 times/week, 1-2 times/week, 3-4 times/week, daily) and green-yellow vegetable intake (< 1 times/week, 1-2 times/week, 3-4 times/week, daily) in addition to the variables included in Model 2.

表 1-3 Results from a pooled analysis (random-effects model) of gastric cancer incidence by green tea consumption in Japanese women, 1984-2004

	Total	Green tea consumption				p for Trend	p for Heterogeneity
		<1 cup/day	1-2 cups/day HR (95%CI)	3-4 cups/day HR (95%CI)	≥5 cups/day HR (95%CI)		
Total							
Number of subjects	118,601	23,316	21,460	32,459	41,366		
Person-years	1,250,810	244,097	226,618	342,038	438,057		
Number of cases	1,082	215	174	303	390		
Crude rate (per 100,000) (Random effect model)	86.50	88.08	76.78	88.59	89.03		
Age- and area-adjusted (model 1)		1.00 (Reference)	0.98 (0.84- 1.15)	0.92 (0.77- 1.11)	0.81 (0.67- 0.97)	0.031	0.415
Multivariate-adjusted (model 2)		1.00 (Reference)	0.90 (0.73- 1.10)	0.93 (0.77- 1.11)	0.80 (0.66- 0.96)	0.063	0.265
Multivariate-adjusted (model 3)		1.00 (Reference)	0.90 (0.73- 1.10)	0.92 (0.76- 1.11)	0.79 (0.65- 0.96)	0.043	0.283
Smoking status							
Never or former smokers							
Number of subjects	97,779	18,890	17,714	27,491	33,684		
Person-years	1,045,316	200,810	189,060	293,332	362,114		
Number of cases	894	176	148	254	316		
Crude rate (per 100,000) (Random effect model)	85.52	87.64	78.28	86.59	87.27		
Age- and area-adjusted (model 1)		1.00 (Reference)	0.91 (0.73- 1.14)	0.91 (0.74- 1.12)	0.79 (0.65- 0.97)	0.672	0.007
Multivariate-adjusted (model 2)		1.00 (Reference)	0.92 (0.73- 1.15)	0.91 (0.74- 1.12)	0.79 (0.64- 0.96)	0.704	0.004
Multivariate-adjusted (model 3)		1.00 (Reference)	0.92 (0.73- 1.15)	0.90 (0.73- 1.11)	0.78 (0.63- 0.95)	0.683	0.003
Current smokers							
Number of subjects	7,694	1,636	6,058				
Person-years	78,141	16,561	61,580				
Number of cases	66	12	54				
Crude rate (per 100,000) (Random effect model)	84.46	72.46	87.69				
Age- and area-adjusted (model 1)		1.00 (Reference)	0.94 (0.48- 1.82)			0.744	0.882
Multivariate-adjusted (model 2)		1.00 (Reference)	0.86 (0.44- 1.68)			0.690	0.459
Multivariate-adjusted (model 3)		1.00 (Reference)	0.90 (0.41- 1.97)			0.799	0.383
Subsite							
Proximal (upper third)							
Number of subjects	72,611	16,271	56,340				
Person-years	758,865	173,390	585,474				
Number of cases	53	8	45				

Crude rate (per 100,000)	6.98	4.61	7.69							
(Random effect model)										
Age- and area-adjusted (model 1)	1.00	(Reference)	1.23	(0.56- 2.71)		0.869				
Multivariate-adjusted (model 2)	1.00	(Reference)	1.17	(0.53- 2.59)		0.844				
Multivariate-adjusted (model 3)	1.00	(Reference)	1.17	(0.52- 2.60)		0.874				
Distal (lower two thirds)										
Number of subjects	72,611	16,271	14,878		18,983	22,479				
Person-years	758,865	173,390	157,522		199,008	228,944				
Number of cases	370	83	64		117	106				
Crude rate (per 100,000)	48.76	47.87	40.63		58.79	46.30				
(Random effect model)										
Age- and area-adjusted (model 1)	1.00	(Reference)	0.80	(0.57- 1.12)	0.97	(0.72- 1.31)	0.74	(0.53- 1.03)	0.100	0.314
Multivariate-adjusted (model 2)	1.00	(Reference)	0.80	(0.57- 1.12)	0.96	(0.71- 1.30)	0.70	(0.50- 0.995)	0.051	0.889
Multivariate-adjusted (model 3)	1.00	(Reference)	0.80	(0.57- 1.13)	0.96	(0.71- 1.30)	0.70	(0.50- 0.96)	0.042	0.361

Model 2: Adjusted for age (continuous), area (JPHC-I, JPHC-II and JACC only), smoking (never smoker, past smoker, or current smoker), ethanol intake (never/former drinker, occasional drinker (<once/week), regular drinker (<23 g/day, ≥23 g/day)), rice intake (<4 bowls/day, ≥4 bowls/day), soy bean paste soup (<daily, daily), and coffee intake (<1 cup/day, 1-2 cups/day, ≥3 cups/day).

Model 3: Adjusted for pickled vegetable intake (<weekly, 1-2 times/week, 3-4 times/week, daily) and green-yellow vegetable intake (<weekly, 1-2 times/week, 3-4 times/week, daily) in addition to the variables included in Model 2.

表 II-1. Characteristics of the cohort studies in the present pooled analysis

Study	Population	Age range at baseline, y	Year of baseline survey	Population size	Response rate (%) of the baseline questionnaire	Method of follow-up	Age range, y	For the present pooled analysis						
								Last follow-up time	mean follow up period, y	Outcome	Size of the cohort	Number of cancer cases		
								Men	Women	Men	Women			
JPHC I	Japanese residents of 5 public health center areas in Japan	40-59	1990	61,595	82%	Cancer registry and death certificate	40-59	2004	13.6	Incidence	19,847	21,526	95	31
JPHC II	Japanese residents of 6 public health center areas in Japan	40-69	1993-1994	78,825	80%	Cancer registry and death certificate	40-69	2004	10.5	Incidence	27,565	31,786	263	85
JACC	Residents from 45 areas throughout Japan	40-79	1988-1990	110,792	83%	Cancer registry (selected areas: 22) and death certificate	40-79	2001	10.4	Incidence	21,804	31,544	156	83
MIYAGI	Residents of 14 municipalities in Miyagi Prefecture, Japan	40-64	1990	47,605	92%	Cancer registry and death certificate	40-64	2001	11.0	Incidence	20,647	18,385	91	19
Total											89,863	84,856	605	199

Abbreviations: JPHC, Japan Public Health Center-based prospective Study; JACC, The Japan Collaborative Cohort Study; MIYAGI, The Miyagi Cohort Study

#II-2. Results from a pooled analysis (random effect model) of hepatocellular carcinoma incidence according to alcohol drinking status in men, 1988-2004

	Occasional drinkers (<once/week)			Daily ethanol intake (g/day)			P for trend among current drinkers	P for heterogeneity
	Nondrinkers	0.1-22.9	23.0-45.9	46.0-68.9	68.0-91.9	≥92.0		
All participants								
No. of cases	228	29	82	107	76	54	29	
No. of participants	21,207	6,570	17,802	19,158	15,054	6,735	3,337	
Person-years	227,464	76,313	197,262	212,688	169,582	76,987	37,826	
Age, area-adjusted HR (95% CI)	1.69 (1.14-2.51)	1.00 (Reference)	0.88 (0.57-1.36)	1.13 (0.75-1.72)	1.16 (0.75-1.80)	1.98 (1.22-3.23)	1.91 (1.23-3.23)	0.01
Multivariate-adjusted HR* (95% CI)	1.70 (1.15-2.53)	1.00 (Reference)	0.88 (0.57-1.36)	1.06 (0.70-1.62)	1.07 (0.69-1.66)	1.76 (1.08-2.87)	1.66 (0.98-2.82)	0.02
Excluding the cases diagnosed in the first 3 years of follow-up								
No. of cases	167	18	65	85	64	45	21	
Multivariate-adjusted HR* (95% CI)	1.88 (1.17-3.04)	1.00 (Reference)	1.04 (0.62-1.75)	1.24 (0.75-2.05)	1.36 (0.81-2.30)	2.18 (1.24-3.86)	1.78 (0.95-3.35)	0.01

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; JPHC, Japan Public Health Center-based prospective Study; JACC, The Japan Collaborative Cohort Study; MIYAGI, The Miyagi Cohort Study.

*Multivariate-adjusted HR was adjusted for area for the JPHC I, JPHC II and JACC, age (continuous), history of diabetes mellitus (yes, or no), smoking status (never, past, current smoking 1-19 cigarettes/d, and ≥20 cigarettes/d) and coffee intake (almost never, <1 cup/day, ≥1 cup/day).

表II-3. Results from a pooled analysis (random effect model) of hepatocellular carcinoma incidence according to alcohol drinking status in women, 1988-2004

	Nondrinkers	Occasional drinkers (<once/week)	Daily ethanol intake (g/day)			P for trend among current drinkers	P for heterogeneity
			0.1-22.9	≥ 23.0	≥ 23.0		
No. of cases	175	7	8	9			
No. of participants	66,691	7,366	8,613	2,186			
Person-years	763,638	85,452	93,487	23,437			
Age, area-adjusted HR (95% CI)	1.50 (0.69-3.25)	1.00 (Reference)	0.88 (0.25-3.05)	4.09 (1.40-11.90)	0.03	0.13	
Multivariate-adjusted HR* (95% CI)	1.50 (0.69-3.25)	1.00 (Reference)	0.86 (0.26-2.88)	3.60 (1.22-10.66)	0.17	0.17	

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; JPHC, Japan Public Health Center-based prospective Study; JACC, The Japan Collaborative Cohort Study;

MIYAGI, The Miyagi Cohort Study.

*Multivariate-adjusted HR was adjusted for area for the JPHC I, JPHC II and JACC, age (continuous), history of diabetes mellitus (yes, or no), smoking (never-smoker, past smoker, or current smoker), and coffee intake (almost never, <1 cup/day, ≥1 cup/day).

表II-4. Pooled multivariate hazard ratios (random effect model) for the association between alcohol intake and hepatocellular carcinoma incidence by history of liver disease in men, 1985-2004

	Nondrinkers	Occasional drinkers (<once/week)		Daily ethanol intake (g/day)		P for trend among current drinkers	P for heterogeneity
		0-1-22.9	23.0-45.9	46.0-68.9	≥ 69.0		
Without a history of liver disease							
No. of cases	62	17	42	55	37	48	
Multivariate-adjusted HR* (95% CI)	1.01 (0.59-1.74)	1.00 (Reference)	0.94 (0.47-1.88)	1.17 (0.68-2.04)	1.16 (0.65-2.07)	1.96 (1.12-3.45)	0.49
With a history of liver disease							
No. of cases	135	12	31	34	26	27	
Multivariate-adjusted HR* (95% CI)	1.54 (0.83-2.84)	1.00 (Reference)	0.73 (0.27-1.96)	0.89 (0.40-2.00)	0.74 (0.30-1.81)	0.80 (0.38-1.67)	0.86

Abbreviations: HR, hazard ratio, CI, confidence interval; JPHC, Japan Public Health Center-based prospective Study; JACC, The Japan Collaborative Cohort Study; MIYAGI, The Miyagi Cohort Study.

*Multivariate-adjusted HR was adjusted for area for the JPHC I, JPHC II and JACC, age (continuous), history of diabetes mellitus (yes, or no), smoking status (never, past, current smoking 1-19 cigarettes/d, and ≥20 cigarettes/d) and coffee intake (almost never, <1 cup/day, 21 cup/day).

表IV-1. Estimated incidence probability of developing cancer or cardiovascular disease (CVD) and survival probability within 10 years by age group in the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study), 1990 through 2003

Age started (years old)	Event type	Incidence or survival probability (%)									
		Men					Women				
		*Scenario					*Scenario				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	
40-44	Cancer	2.7	1.9	1.6	2.2	0.9	3.1	2.6	3.1	3.1	2.6
	CVD	3.7	1.9	3.0	1.8	0.8	3.5	2.1	1.9	1.7	0.5
	Death	1.3	1.4	1.4	1.4	1.4	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6
	Survival†	92.3	94.8	94.0	94.6	96.9	92.9	94.8	94.4	94.7	96.3
45-49	Cancer	5.4	3.9	3.3	4.6	1.9	3.6	3.0	3.6	3.7	3.1
	CVD	6.8	3.6	5.7	3.4	1.4	6.3	3.8	3.5	3.0	1.0
	Death	1.7	1.7	1.7	1.7	1.8	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	Survival†	86.1	90.8	89.4	90.4	94.9	89.5	92.5	92.2	92.7	95.3
50-54	Cancer	8.4	6.1	5.1	7.1	3.0	4.3	3.6	4.3	4.3	3.6
	CVD	8.1	4.3	6.7	4.0	1.7	6.8	4.1	3.8	3.3	1.1
	Death	2.2	2.3	2.2	2.2	2.3	0.9	0.9	0.9	0.9	1.0
	Survival†	81.4	87.4	85.9	86.7	92.9	88.0	91.3	90.9	91.4	94.3
55-59	Cancer	13.9	10.3	8.6	12.0	5.3	4.6	4.0	4.8	4.8	4.1
	CVD	13.3	7.3	11.3	6.8	3.0	13.4	8.3	7.6	6.6	2.2
	Death	3.1	3.3	3.2	3.2	3.4	1.2	1.2	1.2	1.2	1.3
	Survival†	69.7	79.1	76.8	78.0	88.3	80.8	86.5	86.4	87.4	92.4
60-64	Cancer	20.1	15.3	12.7	17.7	8.0	5.5	4.8	5.7	5.7	4.9
	CVD	17.8	10.0	15.5	9.2	4.2	15.2	9.4	8.7	7.5	2.5
	Death	3.9	4.2	4.2	4.2	4.6	1.9	2.0	2.0	2.0	2.1
	Survival†	58.2	70.5	67.7	68.8	83.2	77.3	83.8	83.6	84.8	90.5
65-69	Cancer	24.3	18.8	15.6	21.8	10.1	6.9	6.1	7.3	7.4	6.4
	CVD	19.4	11.0	17.1	10.2	4.7	23.6	15.0	13.8	12.0	4.1
	Death	7.7	8.5	8.3	8.4	9.3	4.1	4.3	4.3	4.4	4.6
	Survival†	48.6	61.6	58.9	59.6	75.9	65.4	74.6	74.6	76.3	84.9

* Scenario A is the worst scenario with body mass index, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; tobacco ≥ 40 cigarettes/day; alcohol intake, $\geq 300 \text{ g ethanol/week}$ (men); body mass index, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, current smoker, alcohol intake, and $\geq 150 \text{ g ethanol/week}$ (women).

Scenario B is a smoking cessation scenario with non-smoking in Scenario A

Scenario C is an avoidance of excess alcohol intake scenario with occasional drinking in Scenario A

Scenario D is the avoidance of obesity scenario with a body mass index of $25 < 27 \text{ kg/m}^2$ in Scenario A

Scenario E is the reference scenario, with a body mass index of $25 < 27 \text{ kg/m}^2$, no smokers, and occasional drinkers.

† 10-year disease-free survival proportion of survival free from either of cancer or CVD.

表IV-2. Population-average probabilities of developing cancer or cardiovascular disease (CVD) and surviving for 10 years among 40- to 69-year-old individuals in the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study), 1990 through 2003

Sex	*Scenario	Event type	10-year probability (%) by age group						Average
			40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	
Men	Scenario 1	Cancer	1.6	3.3	5.2	8.7	12.7	15.6	7.9
		CVD	1.2	2.2	2.6	4.3	5.8	6.3	3.8
		Survival†	95.8	92.7	90	83.6	77	69.1	84.7
	Scenario 2	Cancer	1.3	2.8	4.4	7.5	11.2	14	6.8
		CVD	0.8	1.6	1.9	3.2	4.5	5	2.8
		Survival†	96.5	93.9	91.5	85.9	79.8	71.9	86.6
	Scenario 3	Cancer	1.3	2.7	4.1	7.1	10.7	13.5	6.6
		CVD	1.1	2.1	2.5	4.2	5.7	6.2	3.6
		Survival†	96.2	93.5	91.1	85.3	79.1	71.2	86.1
	Scenario 4	Cancer	1.6	3.3	5.2	8.7	12.7	15.7	7.9
		CVD	1.1	2.1	2.5	4.1	5.6	6.2	3.6
		Survival†	95.9	92.8	90.1	83.8	77.2	69.2	84.8
	Scenario 5	Cancer	1.1	2.2	3.5	6.2	9.4	12	5.7
		CVD	0.7	1.4	1.7	3	4.2	4.8	2.6
		Survival†	96.8	94.6	92.5	87.5	81.8	74	87.9
Women	Scenario 1	Cancer	2.6	3.1	3.7	4.1	5	6.5	4.2
		CVD	0.5	1	1.1	2.3	2.6	4.2	2
		Survival†	96.3	95.3	94.2	92.3	90.3	84.7	92.2
	Scenario 2	Cancer	2.6	3.1	3.6	4.1	4.9	6.4	4.1
		CVD	0.5	1	1	2.2	2.5	4.1	1.9
		Survival†	96.4	95.4	94.3	92.5	90.5	85	92.3
	Scenario 3	Cancer	2.6	3.1	3.7	4.1	5	6.5	4.2
		CVD	0.5	1	1.1	2.3	2.6	4.2	1.9
		Survival†	96.3	95.3	94.3	92.3	90.4	84.8	92.2
	Scenario 4	Cancer	2.6	3.1	3.7	4.1	5	6.5	4.2
		CVD	0.5	1	1	2.1	2.5	4	1.8
		Survival†	96.3	95.3	94.3	92.5	90.5	85	92.3
	Scenario 5	Cancer	2.6	3.1	3.6	4.1	4.9	6.4	4.1
		CVD	0.5	0.9	1	2	2.4	3.8	1.8
		Survival†	96.4	95.4	94.4	92.6	90.6	85.2	92.4

*Scenario 1, the JPHC population average risk

Scenario 2, complete smoking cessation in Scenario 1

Scenario 3, decreasing alcohol intake from excess drinking (≥ 300 g/week for men and ≥ 150 g/week for women) to occasional drinking in Scenario 1

Scenario 4, decreasing obesity from body mass index ≥ 30 kg/m² to $23 < 27$ kg/m² in Scenario 1

Scenario 5, the combination of Scenarios 2 to 4.

† 10-year disease-free survival proportion of survival without cancer or CVD.

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胃がん予防法の開発に関する研究

分担研究者 辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野 教授

研究要旨

1) わが国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、研究間の異質性がおおきく、困難と考えられた。2) 日本における野菜・果物の摂取と胃がんリスクについて平成 17 年度の総括評価を更新した。胃がんのリスク低下に関する総括評価は、漬物以外の野菜では「可能性がある」で変わらず、果物については「ほぼ確実である」から「可能性がある」と変更された。

研究協力者

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

I 日本におけるヘリコバクター・ピロリ菌感染と胃がんに関する疫学研究結果の定量的評価(表 I-1, I-2, 図 I, 表 I-3)

A. 研究目的

日本におけるヘリコバクター・ピロリ菌感染と胃がんに関する疫学研究の結果について、本研究班の基準にもとづき関連性の強さと科学的根拠についての信頼性を総合的に評価したところ、ヘリコバクター・ピロリ菌感染により胃がんリスクが確実に上がるという結論となった。本検討の目的はメタアナリシスにより胃がんの相対リスクを統合し定量的評価をおこなうことである。

B. 研究方法

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。検討の対象は、1) ヘリコ

バクター・ピロリ菌感染と胃がんの罹患または死亡との関連を検討したコホート研究もしくは症例対照研究、2) 日本に住んでいる日本人を対象にした研究の両条件をみたま文献である。

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) 抗体陰性者にたい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。男女別の結果のみ提示されている研究(Yamagata, et al.)については、それぞれ一件ずつの独立した研究として扱った。

(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。

C. 研究結果(図 I, 表 I-3)

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(表 I-1, 2)。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(図 1)。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(表 I-3)。

D. 考察

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もの(表 I-2)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。

E. 結論

ヘリコバクター・ピロリ菌感染と胃がんとの関連において定量的評価を試みたが、研究間の異質性がおおきく、HP 陰性者に対する陽性者での統合リスクを定量的に推定するのは困難と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

II 日本における野菜・果物の摂取と胃がんリスクに関する総括評価の更新

A. 研究目的

日本における野菜・果物の摂取と胃がんリスクについては平成 17 年度に総括評価を行い、漬物以外の野菜が胃がんのリスク低下と関連している可能性があり、果物については胃がんのリスクを低下させる

のはほぼ確実であると判定された。あらたな文献を追加したうえで再評価をおこなった。

また、2007 年の世界がん研究基金の報告書において胃がんリスクを低下させる「ほぼ確実」なものとしてネギ・タマネギ・ニンニクを含むネギ属の野菜があげられていたため、日本人におけるこれらの野菜と胃がんとの関連についても文献レビューをおこなった。

B. 研究方法

平成 20 年 5 月 31 日に米国国立図書館のデータベース PubMed を用いて、1) 野菜または果物と胃がんの罹患または死亡との関連を検討したコホート研究もしくは症例対照研究、2) 日本に住んでいる日本人を対象にした研究、の両条件をみたま文献について、平成 17 年度の報告書と比較しあらたに出版されたものを検索した。

あらたに出版された文献について、関連の強さ、科学的根拠としての信頼性を評価した。同一の対象集団において複数の論文発表がなされている場合には、研究期間(追跡期間もしくは症例・対照の収集期間)が最も長いもの、罹患と死亡の両方が報告されているものについては罹患をエンドポイントにしたものを採用した。同一論文内で、結果が男女別に提示されている場合は、それぞれについて評価を実施した。

各研究の関連の強さは、相対危険度(オッズ比)および統計学的検定の結果から、強い(↑↑↑もしくは↓↓↓)で表示、以下同様)、中等度(↑↑もしくは↓↓)、弱い(↑もしくは↓)、関連なし(-)の 4 段階で評価した。

科学的根拠としての信頼性については、研究班のメンバーによる総合的な判断によって確実、ほぼ確実、可能性がある、不十分の 4 段階で評価した。

(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(表 II-1、表 II-2)

野菜、果物の両方を曝露要因として扱っている2件のコホート研究が報告されていた(表II-1、表II-2、文献7、8)。いずれも、平成17年度に評価した集団についての報告であったため、サマリーテーブルをこれらで更新できるかどうか検討した。Sauvagetらは、死亡をエンドポイントにした報告をすでにおこなっていたが(平成17年度本研究班報告書表S-3文献8、S-5文献7)、2005年同じ集団で罹患をエンドポイントにした報告をおこなっていた(表2、表3文献7)。また、Tokuiら(表2、表3文献8)は、Fujinoらの研究(平成17年度報告書表S-3文献5、表S-5文献4)の対象者を含むより大きい集団でより長い追跡をおこなった結果を報告した。以上より2つの文献でサマリーテーブルの更新をおこなった。

また、平成17年度の評価の際に対象者が重なるコホート研究(平成17年度報告書表S-3文献3と4、表S-5文献2と3)が含まれていたことが判明したので、観察期間が短い研究(平成17年度報告書表S-3文献3、表S-5文献2)をサマリーテーブルから除外した。

以上の変更により、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「可能性がある」のままとなった。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「ほぼ確実」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「可能性がある」となった。

日本人においてネギ属の野菜と胃がんとの関連を検討した論文は見つからなかった。

D. E. 考察および結論

日本における野菜・果物の摂取と胃がんリスクについてのサマリーテーブルの更新と総括評価をおこなったところ、漬物以外の野菜が胃がんのリスク低下

と関連している可能性があり、果物についても胃がんのリスクを低下させる可能性がある」と判定された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kakizaki M, Tsuji I, et al. Sleep duration and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 2008; 99: 176-8.
- 2) Li Q, Tsuji I, et al. Green tea consumption and lung cancer risk: the Ohsaki study. *Br J Cancer* 2008; 99: 1179-84.
- 3) Kakizaki M, Tsuji I, et al. Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 2008; 99: 1502-5.
- 4) Naganuma T, Tsuji I, et al. Coffee Consumption and the Risk of Oral, Pharyngeal, and Esophageal Cancers in Japan: The Miyagi Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1425-32.
- 5) Arai S, Tsuji I, et al. Personality and Gastric Cancer Screening Attendance: A Cross-Sectional Analysis from the Miyagi Cohort Study. *J Epidemiol* 2009; 19: 34-40.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 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コホート研究(サマリテーブル)

References	Author (Ref. No.)	Study period	Sex	Study subjects			Event	Number of cases	Time from blood sample collection to diagnosis, y	Method or kit used for serologic test	Category	Magnitude of association
				No. of subjects	Age (years)	Incidence						
	Watanabe (1)	1987-1985	Men and women	2858*	≥35	Incidence	45	mean 3.2	IgG: Piliplate G Helicobacter, Fujirebio Inc., Tokyo	IgG (+) vs IgG (-)	111	
	Yamaoka (2)	1988-1997	Men	1070	≥40	Incidence	48	mean 4.9	IgG: HM-CAP, Enteric Products Inc, Westbury, NY	IgG (+) vs IgG (-)	111	
			Women	1532	≥40	Incidence	19			IgG (+) vs IgG (-)	-	
	Uemura (3)	1990-	Men and women	1526	20-76	Incidence	36	mean 7.8	IgG: HM-CAP, Enteric Products Inc, Westbury, NY	HP (+) [†] vs HP (-)	111	
	Yatsuya (4)	1988-1997	Men	46 465*	40-79	Incidence	105	maximum 10	IgG: HM-CAP, Enteric Products Inc, Westbury, NY with antigen from Japanese (J-HM-CAP)	IgG (+) vs IgG (-)	1	
			Women	64 327*	40-79	Incidence	97			IgG (+) vs IgG (-)	111	
	Sasazaki (5)	1990-2004	Men and women	123 576*	40-69	Incidence	511	maximum 15	IgG: E Plate "Elkem" H. pylori antibody, Elken Kagaku Co. Ltd., Tokyo CagA: ELISA, CagA IgG EIA, Seet Co. Ltd., Rome	IgG (+) vs IgG (-) CagA (+) vs CagA (-) vs IgG (-) and CagA (-) IgG (-) and CagA (+) IgG (+) IgG (+) and CagA (-) IgG (+) and CagA (+)	111 11 111 111 111	
	Suzuki (6)	1970-2001	Men and women	20 000*	Not specified	Incidence	299	mean 2.3	IgG: AutoAce H pyloriG, Alfresa Pharma CagA: ELISA, CagA IgG EIA WELL, Radim	IgG (+) vs IgG (-) vs IgG (-)	111	
	Yamaoka (7)	1994-2004	Men	5209	40-60	Incidence	63	mean 9.7	IgG: ELISA by MBL, Nagoya	IgG (+) vs IgG (-)	111	

HP, *Helicobacter pylori*; IgG, anti-HP immunoglobulin G antibody; CagA, anti cytotoxin-associated gene A-positive strains of HP immunoglobulin G antibody

*nested within the subjects

[†]HP infection was assessed by histologic examination, serologic testing, and rapid urease tests and was defined by a positive result on any of these tests

表12. ヘルピコバクター・ピロリ菌感染と胃がんとの関連に関するメタ-アナリシスコンソルシアム報告(サマリーテーブル)

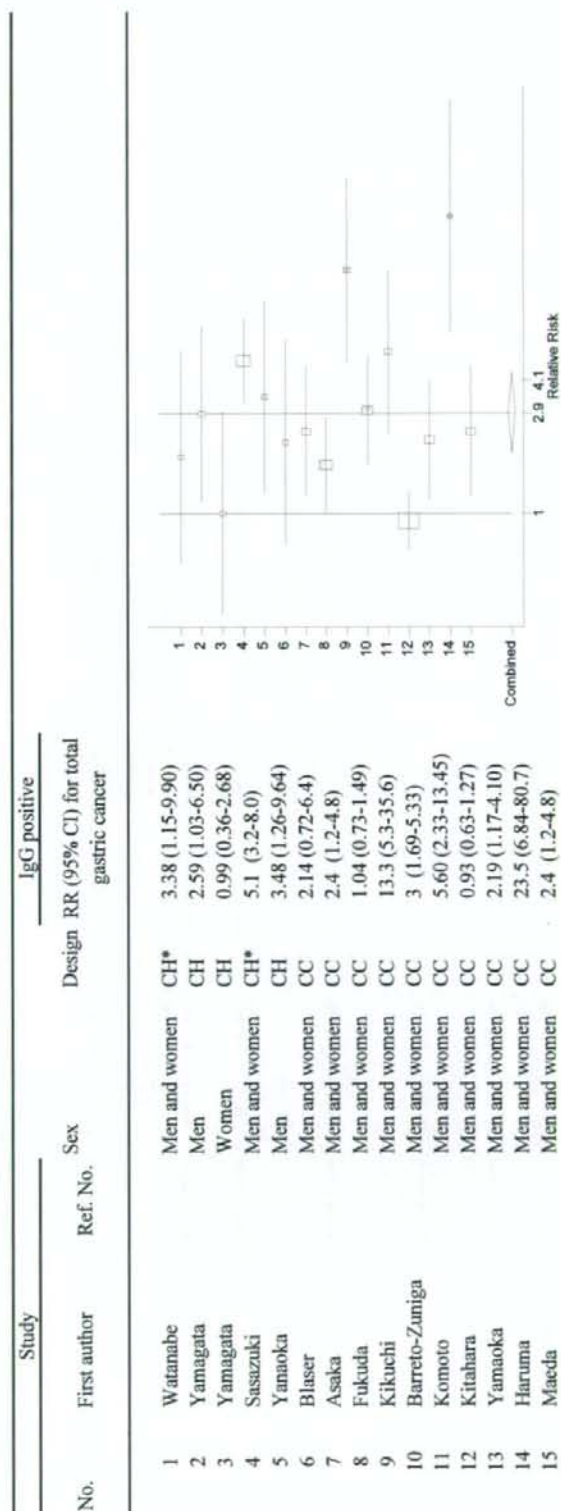
Reference	Study period			Study subjects			Method or kit used for serologic test	Category	Magnitude of association
	(Ref. No.)	Sex	Age (years)	Number of cases positive, %	Number of controls (IgG positive, %)				
Blaser	(1)	1990-1992	Men and women	46-82	29 (43%)	58 (67%)	IgG-ELISA	IgG (+) vs IgG (-)	11
Azuka	(2)	NA	Men and women	mean 60.1	213 (48%)	213 (75%)	IgG-ELISA	IgG (+) vs IgG (-)	111
Azuka	(3)	NA	Men and women	NA	109 (87%)	109 (74%)	IgG-ELISA	IgG (+) vs IgG (-)	111
Fukuda	(4)	1980-1990	Men and women	23-83	282 (76%)	767 (74%)	IgG-ELISA, HM-CAP ELISA kit, Enteric Products Co., Italy	IgG (+) vs IgG (-)	-
Kikuchi	(5)	1988-1992	Men and women	<40	105 (89%)	203 (39%)	IgG-Phase G Helicobacter, Biometrics Co. Ltd., Newport Beach, CA	IgG (+) vs IgG (-)	111
Barrero-Zuniga	(6)	1994	Men and women	40-70	55 (82%)	75 (60%)	IgG-quantitative ELISA commercial kit, Fujirebio, Tokyo	IgG (+) vs IgG (-)	111
Konoto	(7)	1991-1996	Men and women	mean 64.9	105 (93%)	105 (71%)	IgG-ELISA, Pylori test kit, Whitaker Bioproducts, Walkersville, MD	IgG (+) vs IgG (-)	111
Kinbara	(8)	1980-1997	Men and women	mean 64	301 (57%)	602 (62%)	IgG-ELISA, HM-CAP ELISA kit, Kyowa Medico, Tokyo	IgG (+) vs IgG (-)	-
Shimoyama	(9)	1995-1996	Men and women	43-85	81 (84%)	81 (79%)	IgG-ELISA, HEL-p, Amard, Kaww Vic, Australia Caga-ELISA, recombinant fragment of Caga provided by Dr. A Covassi, IRIS, Steno, Italy	Caga (+) vs Caga (-) among HP (+) Caga (+) vs Caga (-)	11 111
Yamaoka	(10)	NA	Men and women	42-84	110 (82%)	110 (67%)	IgG-ELISA, HM-CAP EIA, Enteric Products Inc. Caga-ELISA, Ora Vax ELISA, Ora Vax Inc. Caga-Chitin recombinant immunoblot H pylori immuno assay, Chiron-BIBA, Chiron Corporation	IgG (+) vs IgG (-) among IgG (+) Caga (+) vs Caga (-)	111 -
Kikuchi	(11)	1988-1992	Men and women	<40	103 (89%)	201 (39%)	IgG-Phase G Helicobacter, Biometrics Co. Ltd., Newport Beach, CA Caga-ELISA, recombinant fragment of Caga provided by Dr. A Covassi, IRIS, Steno, Italy	vs IgG (-) and Caga (-) IgG (+) and Caga (-) IgG (+) and Caga (+)	111 111
Hara	(12)	1981-1997	Men and women	<30	50 (94%) [†]	100 (49%) [†]	(the presence of H. pylori was determined by Giemsa staining)	HP (+) [†] vs HP (-)	111
Maeda	(13)	NA	Men and women	mean 62.6	80 (78%) (65%)	80 (59%) (38%)	IgG-ELISA, HEL-p, Amard, Kaww Vic, Australia IgG-ELISA, HM-CAP, Enteric Products Inc., Westbury, NY Caga-ELISA, recombinant fragment of Caga	IgG (+) vs IgG (-) IgG (+) vs IgG (-) Caga (+) vs Caga (-)	111 - 111
Machida-Morinai	(14)	1998-2002	Men and women	20-74	122 (84%)	235 (57%)	IgG-ELISA, Helico G, Porton Cambridge, Oxford, UK vs IgG (-) and Caga (-) Caga-ELISA, Caga kit, Radim, Rome, Italy	IgG (+) and Caga (-) IgG (+) and Caga (+) IgG (+) and Caga (+)	11 111 111

HP, *Helicobacter pylori*; IgG, anti-HP immunoglobulin G antibody; Caga, anti-cytotoxin-associated gene A-positive strains of HP immunoglobulin G antibody

[†]HP infection was defined by a positive result of histologic test.

[‡]HP infection was assessed by histologic examination, serologic testing, and bacterial culture and was defined by a positive result on any of these tests.

図1. 抗ヘリコバクター・ピロリIgG抗体陽性者の陰性者に対する統合胃がんリスク



Summary estimates (random effect) 2.9 (1.9-4.1) (Test for heterogeneity: $Q=79.576$ with $df=14$, $P<0.0001$)

*nested case-control study

CH, cohort study; CC, case-control study

表1-3. 抗ヘリコバクター・ピロリIgG抗体陽性者の陰性者に対する統合胃がんリスク、要因別

Subgroups	No. of studies	RR (95% CI)	P for heterogeneity
All studies	15	2.9 (1.9-4.1)	<0.0001
Study design			
Cohort	5	2.8 (1.5-5.0)	0.057
Case-control	10	3.1 (1.8-5.3)	<0.0001
Sex			
Men	8	3.4 (1.7-6.5)	<0.0001
Women	7	2.3 (1.1-4.8)	<0.0001
Stage			
Early	6	3.5 (1.5-8.0)	<0.0001
Advanced	6	2.5 (0.9-7.1)	<0.0001
Location of tumor			
Cardia	7	2.8 (1.3-6.3)	<0.0001
Non-cardia	8	4.5 (2.5-7.9)	0.009
Hisologic type			
Intestinal	8	4.1 (2.9-5.8)	0.68
Diffuse	8	4.1 (1.7-10.3)	<0.0001

表1-1 野菜と胃がんとの関連に関するコホート研究(ファミリーデザイン)

Author	References		Study subjects					No. of incident cases or deaths	Category	Magnitude of association
	Year	(Ref. No.)	Study period	Sex	No. of subjects	Ranged age	Event			
Hirayama T	1990	(1)	1966-1982	Men Women	122,261 142,857	40+	Death	3,414 1,833	Green-yellow	↓ ↓ ↓ ↓
Kato I	1992	(2)	1985-1991	Men and women	9,753	40+ (men) 30+ (women)	Death	35 22	Green-yellow Other	↑ -
Inoue M	1996	(3)	1985-1995	Men and women	5,373	Not specified	Incidence	69	Green-yellow Raw	- -
Nguyen LT	2002	(4)	1986-1999	Men and women	13,250	15-96 yr	Death	116	Green Other	↓ ↓ -
Kobayashi M	2002	(5)	1990-1999	Men and women	39,993	40-59 yr	Incidence	404	Green Yellow White	- ↓ ↓ ↓
Kishi MMH	2004	(6)	1984-2001	Men	1,524	40+	Death	36	Green-yellow Raw Cooked White/pale Raw Cooked	↓ - - - -
Sarvagat C	2005	(7)	1980-1999	Men and women	38,576	34-98 yr	Incidence	1,270	Green-yellow Raw Cooked White/pale Raw Cooked	↑ - - - ↓ ↓
Toku N	2005	(8)	1988-1999	Men	110,792	40-79 yr	Death	574	Spinach Carrot/pumpkin Tomato Cabbage Chinese cabbage Edible wild plants	- - - - - -
				Women				285	Spinach Carrot/pumpkin Tomato Cabbage Chinese cabbage Edible wild plants	- - - ↑ -

表1-2 果物と胃がんとの関連に関するコホート研究(サマリテーブル)

Author	Year	(Ref. No.)	Study period	Sex	Study subjects				Event	No. of incident cases or deaths	Category	Magnitude of association
					No. of subjects	Ranged age						
Ikeda M	1983	(9)	1968-1978	Men and women	7,553	Not specified		Death	79	Fruit	-	
Kato I	1992	(2)	1985-1991	Men and women	9,753	40+ (men) 30+ (women)		Death	57	Fruit	↑ ↑	
Inoue M	1996	(3)	1985-1995	Men and women	5,373	Not specified		Incidence	69	Fruit	↓	
Ngoan LT	2002	(4)	1986-1999	Men and women	13,250	15-96 yr		Death	116	Fruit	-	
Kobayashi M	2002	(5)	1990-1999	Men and women	39,993	40-59 yr		Incidence	404	Fruit	-	
Kahn DMH	2004	(6)	1984-2001	Men	1,524	40+		Death	36	Fruit	-	
				Women	1,634				15	Fruit	Not Estimated	
Sauvaget C	2005	(7)	1980-1999	Men and women	38,576	34-98 yr		Incidence	1,270	Fruit	-	
Tokuji N	2005	(8)	1988-1999	Men	110,792	40-79 yr		Death	574	Mandarin orange	-	
				Women						Pure fruit juice	-	
									285	Mandarin orange	-	
										Pure fruit juice	-	

表 II-1,2 の引用文献

1. Hirayama T. Life-style and mortality: a large-scale census-based cohort study in Japan. Karger, Basel, 1990.
2. Kato I, Tominaga S, Matsumoto K. A prospective study of stomach cancer among a rural Japanese population: a 6-year survey. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:568-75.
3. Inoue M, Tajima K, Kobayashi S, Suzuki T, Matsuura A, Nakamura T, Shirai M, Nakamura S, Inuzuka K, Tominaga S. Prospective factor against progression from atrophic gastritis to gastric cancer-data from a cohort study in Japan. *Int J Cancer* 1996;66:309-14.
4. Ngoan LT, Mizoue T, Fujino Y, Tokui N, Yoshimura T. Dietary factors and stomach cancer mortality. *Br J Cancer* 2002;87:37-42.
5. Kobayashi M, Tsubono Y, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10-year follow-up of the JPHC study cohort I. *Int J Cancer* 2002;102:39-44.
6. Khan MMH, Goto R, Kobayashi K, Suzumura S, Nagata Y, Sonoda T, et al. Dietary habits and cancer mortality among middle aged and other Japanese living in Hokkaido, Japan by cancer site and sex. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004;5:58-65.
7. Sauvaget C, Lagarde F, Nagano J, Soda M, Koyama K, Kodama K. Lifestyle factors, radiation and gastric cancer in atomic-bomb survivors (Japan). *Cancer Causes Control*. 2005;16:773-80.
8. Tokui N, Yoshimura T, Fujino Y, Mizoue T, Hoshiyama Y, Yatsuya H, et al. Dietary habits and stomach cancer risk in the JACC Study. *J Epidemiol*. 2005;15:S98-108.
9. Ikeda M, Yoshimoto K, Yoshimura T, Kono S, Kato H, Kuratsune M. A cohort study on the possible association between broiled fish intake and cancer. *Gann*. 1983;74:640-8.