

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大腸がん予防法の開発に関する研究

分担研究者 溝上哲也 国立国際医療センター研究所 国際保健医療研究部 部長

研究要旨

日本人における食物繊維・カルシウム・ビタミン D・にんにくの摂取及び高身長と大腸がんに関する疫学研究的知見を整理した。食物繊維とカルシウムについては予防的関連が示唆されたものの、研究数が少なく、日本人における疫学的知見の集積が求められる。日本のコホートデータをプール分析したところ、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。

メタボリック症候群の男性を対象に大腸がんにも予防的な生活習慣の確立をめざした行動変容支援プログラムを介入研究で検証した。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。本プログラムの有効性が示された。

I. 日本人における食物繊維・カルシウム・ビタミン D・にんにくの摂取及び高身長と大腸がんに関する疫学的知見のレビュー

A. 研究目的

日本において戦後、大腸がんは急激に増加し、今や世界的にも大腸がんの高率国に数えられる。背景には生活習慣の欧米化があると考えられている。

国際的な研究をまとめた2000年以降の報告書では、大腸がんについて、肥満や飲酒(男性)はリスクを高めることが「確実」、反対に運動はリスクを下げるものが「確実」とされている。2007年に刊行された世界がん研究基金(WCRF)と米国がん研究所(AICR)による報告書『食品、栄養、身体活動とがん予防：世界的視野から』では、さらに多くの生活習慣要因が大腸がんとの関連が「確実」もしくは「ほぼ確実」とされた。その根拠として、欧米における研究が多く引

用されている。しかし、そのようなリスク評価や予防勧告が、欧米人とは体格や食習慣が大きく異なる日本人に適用できるかどうか、検証が必要である。

近年、日本でも大規模前向き研究から生活習慣と大腸がんとの関連が相次いで報告されている。それらを含め、これまでの知見を系統的に整理しておくことは、日本において大腸がん予防対策を効果的に推進する上で有用であろう。今年度は、食物繊維・カルシウム・ビタミン D・にんにくの摂取及び高身長と大腸がんとの関連について日本で行われた分析疫学研究をレビューし、エビデンス・テーブル及びサマリー・テーブルに研究結果をまとめた。

B. 研究方法

食物繊維・カルシウム・ビタミン D・にんにくの摂取及び高身長と大腸がんとの関連について、日本人を対象に行われた疫学研究論文を収集した。文献検

索にあたっては、英語文献は米国国立図書館のデータベース PubMed、日本語文献は医学中央雑誌 Web 版を用いた。検索した文献に引用されている関連論文や、本研究班分担班員が著者となっている印刷中の論文についても収集した。著者、発行年、対象者数、オッズ比(症例対照研究)または相対危険度(コホート研究)、リスク推定値の 95%信頼区間をエビデンス・テーブル、及びサマリー・テーブルに整理した。大腸全体と併せ、結腸・直腸別についても整理した。

(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) 食物繊維(表 I-1,2, S-1,2)

コホート研究 2 件、症例対照研究 1 件を確認した。

コホート研究では、両研究とも大腸全体及び直腸でははっきりした関連を認めないが、結腸において中等度のリスク低下を認めている。ただしひとつの研究(JPHC)は女性のみ、また他の研究(JACC)は男性優位のリスク低下がみられている。前者の研究では摂取量が非常に低い群(15分位の最小群)にリスク上昇を認めるものの、量-反応関係は明確でない。一方、後者の研究では量-反応関係を認めている。

症例対照研究は、がん専門病院の外来患者を対象に行われたものであるが、女性において結腸に弱い予防的な関連を認めている。4 分位の最小群に対するオッズの低下は、食物繊維の摂取量によらず同程度である。

2) カルシウム・ビタミン D(表 I-3,4,5,6)

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 件を確認した。

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)を認めており、その関連は結腸、特に遠位部でより明確である。ビタミン D との明らかな関連はみとめないものの、カルシウムとビタミン D の高摂取が組み合わさることでリスクが一層、低下していた。同コホート内のベースライン時点で採取した保存血液を用いた研究では、血漿ビタミン D 濃度が最も低い群(4 分位)に対して他の群の直腸がんのオッズは男女とも低下していた。全大腸及び結腸では予防的な関連を認めていない。

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ている。ひとつの研究は女性において結腸に中等度の関連を、別の研究では全大腸及び直腸に中等度の関連を認めている。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いが、ひとつの研究では、ビタミン D 摂取と野外で活動が多い群でカルシウムと大腸がんとの予防的関連がより顕著であった。

3) 高身長(表 I-7, S-3)

コホート研究 3 件を確認したが、症例対照研究はなかった。男性において、ひとつの研究では明確な正の関連、すなわち身長が高いほど結腸がんのリスクが高まるという関連を認めた。他の研究でも最も身長が高い群で結腸がんリスクが上昇していたが、統計的に有意ではなかった。別の研究ではそのような関連はなかった。女性ではいずれの研究もはっきりした関連を認めない。

4) にんにく

大腸腺腫をエンドポイントする介入研究があったものの、大腸がんをアウトカムとした研究はなかった。

D. 考察

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が加味して「ほぼ確実」とされた。しかしながら、より多く摂取は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。

1990年代以降に発表された欧米における大規模前向き研究で、食事及びサプリメントからのカルシウムの摂取が多い人で大腸がんリスクが低いという関連がほぼ一致して認められた。大腸がんの前がん病変である大腸腺腫を切除した人を対象に行われた介入試験でも、カルシウムのサプリメントを服用した群は大腸腺腫の再発率が低かった。このようなことから、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カルシウムが大腸がんを予防することは『ほぼ確実』と判定された。この度のレビューによって、日本で報告もカルシウムの予防効果を支持する結果が得られつつあることがわかった。日本人のカルシウム摂取量は欧米人に比べ少なく、十分な摂取により大腸がん予防において期待される栄養成分である。ビタミンD摂取との関連はカルシウムほどははっきりしないが、日光曝露により皮膚でも産生されるため、このことを考慮した研究デザインによって検証する必要がある。この点、大腸がん（直腸がん）リスクが、追跡開始時点での血漿ビタミンD濃度の低い群において上昇していたというコホート内症例対照研究の知見は注目される。ビタミンDがカルシウムによる大腸がん予

防効果を強化するのかどうかといった点を含め、さらなる検討が求められよう。

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と考えることもできる。

E. 結論

日本人において、食物繊維及び高身長に関する疫学的証拠は不十分である。カルシウム・ビタミンDについての判定は保留した。

II. 飲酒と大腸がんに関するプール分析(文献3)

— 特に欧米人での成績との比較 —

A. 研究目的

飲酒は大腸がんのリスクを高めることは国際的に「確実」と判定されている。日本における大規模コホート研究でも飲酒量が最も多い群の大腸がんリスクは非飲酒者に比べ約2倍上昇している。日本人は体質的に同じ量の飲酒でも欧米人に比べ大腸がん罹患しやすいのではないかと危惧されている。この点を検討するため、現行コホート研究のデータを用いたプール分析を行った。

B. 研究方法

対象としたのは、1980年代半ばから1990年代半ばにかけて開始され、現在も進行している大規模コホート

研究、すなわち JPHC スタディ、JACC スタディ、高山スタディ、宮城スタディである。JPHC スタディは I と II を別々に解析したため合計のスタディ数は 5 つとした。飲酒量は日本酒 1 合に含まれるアルコール量 23 g の倍数で区切った他、欧米でのプール分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ハザード比をメタ分析にて統合した。

C, D. 研究結果及び考察(図)

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69g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23~45.9g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23g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分析と比較すると、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。

E. 結論

大腸がんリスクは飲酒とともに直線的に上昇する。日本人は欧米人に比べ飲酒に伴って大腸がんリスクが上昇する度合いが大きい。

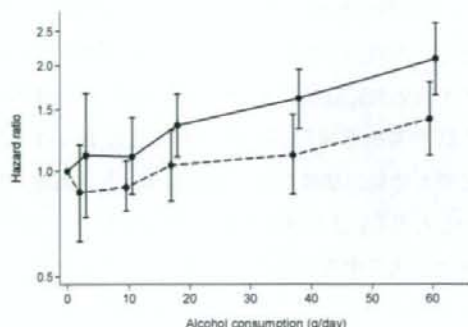


図2. 飲酒と大腸がんリスクに関するプール分析(男)

実線:日本人、破線:欧米人

III. 大腸がん予防対策を取り入れた生活習慣改善に関する介入研究

A. 研究目的

大腸がんは他のがんに比べ、生活習慣との関連がよく明らかにされている。大腸がん予防のためには、確実性が高い生活習慣のうち改善可能な要因を組み合わせ、個人に適した予防策に取り組むことが求められよう。本研究では、メタボリック症候群の勤労者男性を対象に、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、生活習慣及び関連指標をアウトカムとして効果を評価した。

B. 研究方法

対象はA社従業員のうち、職域健康診断でメタボリック症候群と診断された男性である。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承認を得た。参加者から文書で同意を得た。

C, D. 研究結果及び考察

平成19年10月末にエントリーを開始し、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。

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。

E. 結論

行動変容支援型の本保健指導プログラムはメタボリック症候群に該当する男性の体重と腹囲を低下させ、

運動時間を増加させた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukuomo J, Mizoue T, et al. Adiponectin and colorectal adenomas: Self Defense Forces Health Study. *Cancer Sci* 2008; 99: 781-6.
- 2) Ide R, Mizoue T, et al. Cigarette smoking, alcohol drinking, and oral and pharyngeal cancer mortality in Japan. *Oral Dis* 2008; 14: 314-9.
- 3) Mizoue T, 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.
- 4) Mizoue T, et al. Calcium, dairy foods, vitamin D, and colorectal cancer risk: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2800-7.
- 5) 溝上哲也. 生活習慣と大腸がん. *BIO Clinica* 2008; 23: 25-30

2. 学会発表

- 1) 溝上哲也, 他: 血清ビタミンD濃度と関連する生活習慣要因: 季節別の分析. 第31回がん疫学研究会, 福岡, 2008年5月
- 2) 南里明子, 溝上哲也, 他: 第31回がん疫学研究会, 食事パターンと尿中8-ヒドロキシデオキシグアノシン. 福岡, 2008年5月
- 3) 溝上哲也, 他: Increased levels of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine among workers with high serum ferritin concentrations. 第66回日本癌学会学術総会. 名古屋, 2008年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1-1. 食物繊維と大腸がんの関連に関するコホート研究(エビデンステーブル)

Author	Study period	Study population			Category	Number Relative risk of cases (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments												
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed																	
Otsu et al 2004 (1)	1995-2002 (5.8 y mean follow-up)	36 901 men and 41 425 women	JPHC study (cohort I: 5 prefectures, cohort II: 6 prefectures), residential registry	Incidence	Fiber Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	68 69 55 72 71	1 (reference) 0.90 (0.63-1.3) 0.70 (0.47-1.1) 0.88 (0.58-1.3) 0.85 (0.53-1.4)	0.48	Age, study area, alcohol consumption, smoking, BMI, physical exercise, folate, vitamin D, and red meat intake	RR (95%CI) for Q4 and trend P in women combined: Colorectum, 0.73 (0.51-1.03); Colon, 0.58 (0.38-0.88); 0.002 Rectum, 1.10 (0.59-2.07); 0.67											
				Number of incident cases or deaths							335 men	187 women									
				Incidence	Colon Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	50 47 36 47 51	1 (reference) 0.84 (0.55-1.3) 0.63 (0.38-1.0) 0.77 (0.46-1.3) 0.80 (0.45-1.4)	0.39													
				Number of incident cases or deaths							231 men										
				Incidence							Rectum Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	21 24 39 29	1 (reference) 0.67 (0.36-1.3) 0.60 (0.31-1.2) 0.80 (0.42-1.5) 0.48 (0.23-1.0)	0.12							
				Number of incident cases or deaths												104 men					
				Incidence												51 women Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	18 22 19 25 20	1 (reference) 1.1 (0.55-2.0) 0.91 (0.44-1.9) 1.2 (0.55-2.5) 0.95 (0.40-2.3)	0.99		
				Number of incident cases or deaths																	104 men
				Incidence																	Colorectum women Lowest tertile of Q1 Middle tertile of Q1 Highest tertile of Q1 Q2 Q3 Q4 Q5
				Number of incident cases or deaths							51 women										
				Incidence							Colorectum women Lowest tertile of Q1 Middle tertile of Q1 Highest tertile of Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	2.3 (1.0-5.2) 1.5 (0.68-3.4) 1.6 (0.73-3.4) 1.1 (not shown) 1.1 (not shown) 1.3 (not shown) 1 (reference)									
				Number of incident cases or deaths										104 men							

Wakai et al. 2007 (2)	1988-97 16 636 men and 26 479 women	22 areas throughout Japan	Incidence	Colorectum 258 men 185 women	Total fiber Q1 Q2 Q3 Q4	51 76 54 77 46 38 48 53	1 (reference) 1.12 (0.77-1.62) 0.62 (0.40-0.96) 0.69 (0.43-1.11) 1 (reference) 0.73 (0.47-1.14) 0.84 (0.54-1.33) 0.75 (0.46-1.25)	0.023 0.41	Age, family history of colorectal cancer, body mass index, frequency of alcohol intake, current smoking status, walking time per day and educational level, and stratified by regions of enrollment.
				Colon 149 men	Q1 Q2 Q3 Q4	33 48 26 42	1 (reference) 1.06 (0.66-1.69) 0.43 (0.24-0.76) 0.52 (0.28-0.96)	0.004	
				142 women	Q1 Q2 Q3 Q4	38 31 34 39	1 (reference) 0.72 (0.44-1.18) 0.71 (0.42-1.20) 0.64 (0.36-1.13)	0.15	
				Rectum 103 men	Q1 Q2 Q3 Q4	18 23 27 35	1 (reference) 0.96 (0.50-1.83) 0.91 (0.46-1.80) 0.95 (0.45-2.02)	0.89	
				39 women	Q1 Q2 Q3 Q4	7 7 13 12	1 (reference) 1.15 (0.39-3.38) 2.14 (0.78-5.83) 1.82 (0.59-5.65)	0.19	

表1.2. 食物繊維と大腸がんの関連に関する症例対照研究(エビデンステーブル)

References author, year	Study time	Study subjects			Number of controls	Category	Relative risk (95%CI or p) p for trend	Confounding variables considered	Comments
		Type and source	Definition	Number of cases					
Wakai et al. 2006 (3)	2001-04	Hospital based (Aichi Cancer Center Hospital)	Cases: histologically confirmed Colon cases; Controls: cancer-free outpatients	Colon	1475 men	Total fiber	1.00	Adjusted for sex, age, year of first visit, season of first visit to the hospital, reason for the visit, family history of colorectal cancer, body mass index, exercise, alcohol drinking, smoking, multivitamin use, and energy intake	* Sex-specific quartile levels of energy- adjusted intakes of nutrients or food groups among controls
				149 men	149 men	Q1*	0.94 (0.57-1.56)		
						Q2	0.89 (0.53-1.47)		
						Q3	0.84 (0.50-1.43)		
						Q4	1.00		
						Q1	0.67 (0.38-1.17)		
						Q2	0.55 (0.31-0.97)		
						Q3	0.63 (0.35-1.13)		
						Q4	0.073		
						Total fiber			
						Q1	1.00		
						Q2	1.04 (0.65-1.70)		
						Q3	1.17 (0.71-1.94)		
						Q4	0.83 (0.47-1.45)		
		Q1	1.00						
		Q2	0.69 (0.037-1.29)						
		Q3	0.52 (0.51-1.67)						
		Q4	0.78 (0.40-1.51)						
		Q4	0.64						
		Colon		Soluble fiber					
		149 men	1475 men	Q1*	1.00				
				Q2	0.95 (0.58-1.57)				
				Q3	0.91 (0.55-1.49)				
				Q4	0.77 (0.46-1.30)				
				Q1	1.00				
				Q2	0.85 (0.49-1.46)				
				Q3	0.61 (0.34-1.10)				
				Q4	0.77 (0.43-1.37)				
				Soluble fiber					
				Q1	1.00				
				Q2	1.45 (0.88-2.38)				
				Q3	1.33 (0.80-2.23)				
				Q4	0.93 (0.53-1.65)				
				Q1	1.00				
				Q2	0.59 (0.32-1.09)				
				Q3	0.91 (0.51-1.63)				
				Q4	0.66 (0.34-1.26)				
					0.77				
					0.37				

Colon 149 men	1475 men	Insoluble fiber	
		Q1*	1.00
		Q2	0.62 (0.37-1.04)
		Q3	0.72 (0.44-1.18)
116 women	1060 women	Q4	0.67 (0.40-1.12)
		Q1	1.00
		Q2	0.84 (0.48-1.44)
		Q3	0.58 (0.33-1.04)
Rectum 146 men	1475 men	Q4	0.69 (0.39-1.24)
		Insoluble fiber	
		Q1	1.00
		Q2	1.19 (0.72-1.98)
96 women	1060 women	Q3	1.40 (0.85-2.33)
		Q4	0.83 (0.46-1.50)
		Q1	1.00
		Q2	0.88 (0.49-1.58)
Q3	0.77 (0.41-1.42)		
Q4	0.84 (0.44-1.60)		

表1-3. カルシウム及びビタミンDと大腸がんの関連に関するコホート研究(エビデンステーブル)

References Author	Study period	Study population			Category	Number of cases of cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments					
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed											
Otsui et al. 2007 (1)	1995-2002 (11.5 y mean follow-up)	38 373 (source population of nested case-control study)	JPHC study I : 5 prefectures, cohort II : 6 prefectures, residential registry	Incidence	Plasma vitamin D										
					Colorectum	Q1	43	1.00	Two controls were matched per case on sex, age, study area, date of blood draw, and fasting time.						
					196 men (329 controls)	Q2	40	0.76 (0.42-1.4)							
						Q3	36	0.76 (0.39-1.5)							
						Q4	44	0.73 (0.35-1.5)							
					179 women (358 controls)	Q1	41	1.00		Adjusted for smoking, alcohol consumption, body mass index, physical exercise, vitamin supplement use, and family of colorectal cancer					
						Q2	34	1.0 (0.55-1.9)							
						Q3	44	1.2 (0.65-2.3)							
						Q4	41	1.1 (0.50-2.3)							
							Colon								
							141 men (282 controls)	Q1		25	1.00				
								Q2		27	0.98 (0.48-2.0)				
								Q3		29	1.0 (0.48-2.3)				
								Q4		38	1.2 (0.51-2.7)	0.70			
							115 women (230 controls)	Q1		21	1.00				
								Q2		27	1.7 (0.78-3.6)				
			Q3	27	2.1 (0.90-4.7)										
			Q4	31	2.1 (0.78-5.6)	0.12									
		Rectum													
		55 men (110 controls)	Q1	18	1.00										
			Q2	13	0.17 (0.024-1.2)										
			Q3	7	0.25 (0.051-1.3)										
			Q4	6	0.075 (0.0057-0.99)	0.06									
		64 women (128 controls)	Q1	20	1.00										
			Q2	7	0.26 (0.069-1.0)										
			Q3	17	0.46 (0.15-1.4)										
			Q4	10	0.33 (0.084-1.3)	0.17									

Itahihara et al. 1995-2004 2008 (2)	35 194 men and 39 445 women	JPHC study (cohort I : 5 prefectures, cohort II : 6 prefectures), residential registry	Incidence	Colorectum 500 men	Calcium	140 1.00 79 0.74 (0.54-0.996) 105 0.95 (0.71-1.27) 91 0.78 (0.57-1.06) 85 0.71 (0.52-0.98) 48 1.00 74 1.43 (0.98-2.08) 63 1.16 (0.78-1.72) 59 1.05 (0.70-1.57) 53 0.95 (0.63-1.44) 0.25	Age, study area, alcohol consumption, smoking, BMI, physical exercise, colorectal screening, menopausal status (F), dietary intake of red meat, vegetables, fruits, folate, vitamin vitamin B12, supplement use	Men in the highest dietary group of both nutrients had than those in the lowest group
				297 women	Q1 Q2 Q3 Q4 Q5			
				Proximal colon 129 men	Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	28 1.00 21 0.74 (0.41-1.34) 28 0.93 (0.53-1.64) 26 0.79 (0.43-1.46) 26 0.78 (0.42-1.44) 0.55		
				Distal colon 183 men	Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	46 1.00 33 0.69 (0.43-1.10) 37 0.78 (0.49-1.24) 38 0.78 (0.48-1.26) 29 0.60 (0.35-1.01) 0.14		
				Rectum 146 men	Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	28 1.00 24 0.84 (0.48-1.48) 40 1.39 (0.82-2.35) 26 0.85 (0.47-1.54) 28 0.88 (0.48-1.61) 0.69		

Vitamin D

Colorectum
464 men

Q1	81	1.00
Q2	90	1.09 (0.79-1.50)
Q3	87	0.94 (0.65-1.35)
Q4	94	0.87 (0.59-1.31)
Q5	112	0.92 (0.60-1.42) 0.58

297 women

Q1	49	1.00
Q2	51	1.08 (0.71-1.65)
Q3	52	1.09 (0.68-1.77)
Q4	62	1.23 (0.74-2.06)
Q5	83	1.49 (0.86-2.60) 0.26

Proximal colon
129 men

Q1	23	1.00
Q2	20	0.96 (0.48-1.92)
Q3	22	0.96 (0.45-2.08)
Q4	33	1.27 (0.57-2.83)
Q5	31	1.23 (0.50-3.02) 0.47

Distal colon
183 men

Q1	30	1.00
Q2	39	1.16 (0.67-2.02)
Q3	41	1.03 (0.56-1.9)
Q4	37	0.81 (0.41-1.58)
Q5	36	0.67 (0.32-1.43) 0.15

Rectum
146 men

Q1	27	1.00
Q2	30	1.39 (0.77-2.52)
Q3	23	0.99 (0.48-2.03)
Q4	23	0.78 (0.35-1.73)
Q5	43	1.09 (0.48-2.52) 0.83

表1-4. カルシウム及びビタミンDと大腸がんの関連に関する症例対照研究(エビデンステーブル)

References author, year	Study time	Study subjects		Number of cases	Number of	Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confoundring variables considered	Comments
		Type and source	Definition							
Waki et al. 2006 (3)	2001-04	Hospital based (Aichi Cancer Center Hospital)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: cancer-free outpatients	Colon 149 men	1475 men	Calcium	Q1*	1.00	Adjusted for age, year of first visit, season of first visit to the hospital, reason for the visit, family history of colorectal cancer, body mass index, exercise, alcohol drinking, smoking, multivitamin use, and egergy intake	* Sex-specific quartile levels of adjusted intakes of nutrients or food among controls
							Q2	0.89 (0.54-1.47)		
							Q3	0.85 (0.51-1.41)		
							Q4	0.77 (0.46-1.30)		
						116 women	Q1	1.00	0.33	
							Q2	0.87 (0.51-1.51)		
							Q3	0.75 (0.42-1.33)		
							Q4	0.52 (0.28-0.97)		
						Rectum 146 men	Q1	1.00	0.035	
							Q2	1.44 (0.87-2.41)		
							Q3	1.40 (0.82-2.41)		
							Q4	1.26 (0.71-2.25)		
						96 women	Q1	1.00	0.51	
							Q2	1.11 (0.60-2.05)		
							Q3	1.27 (0.68-2.36)		
							Q4	0.73 (0.36-1.47)		
Colon 149 men	1475 men	Vitamin D	Q1*	1.00	0.96					
			Q2	0.98 (0.59-1.61)						
			Q3	1.02 (0.63-1.67)						
			Q4	0.97 (0.59-1.61)						
116 women	Q1	1.00	0.96							
	Q2	1.09 (0.62-1.91)								
	Q3	0.63 (0.34-1.18)								
	Q4	1.19 (0.67-2.11)								
Rectum 146 men	1475 men	Vitamin D	Q1	1.00	0.74					
			Q2	0.92 (0.56-1.51)						
			Q3	0.93 (0.56-1.53)						
			Q4	0.91 (0.54-1.54)						
96 women	Q1	1.00	0.71							
	Q2	0.61 (0.32-1.16)								
	Q3	0.72 (0.38-1.37)								
	Q4	1.11 (0.60-2.03)								

Mizoue et al. 2000-03 2008 (4)	Hospital based (two university hospitals and their six affiliated hospitals)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: cancer-free random sample from the community by frequency- matching with respect to and age group	Colorectum 836 men and 831 men and	831 men and	Calcium Q1* Q2 Q3 Q4 Q5	1.00 0.92 (0.67-1.27) 1.05 (0.76-1.45) 0.82 (0.59-1.15) 0.64 (0.45-0.93)	Adjusted for residential area, age, parental history of colorectal smoking, alcohol drinking, occupational physical activity, leisure-time physical activity, body mass index, intakes of total energy, vegetable, fruit, red meat	0.01
		Rectum 354 men and	831 men and	Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	1.00 0.85 (0.56-1.28) 0.88 (0.58-1.34) 0.79 (0.51-1.22) 0.56 (0.35-0.91)	0.045		
		Colorectum 836 men and	831 men and	Vitamin D Q1* Q2 Q3 Q4 Q5	1.00 1.05 (0.76-1.45) 1.05 (0.76-1.45) 1.00 (0.72-1.38) 0.79 (0.56-1.11)	0.02		
		Colon 476 men and	831 men and	Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	1.00 0.99 (0.68-1.45) 1.00 (0.69-1.47) 0.93 (0.64-1.37) 0.69 (0.46-1.04)	0.12		
		Rectum 354 men and	831 men and	Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	1.00 1.13 (0.74-1.72) 1.02 (0.66-1.57) 1.03 (0.67-1.59) 0.80 (0.51-1.26)	0.07		

表1-5. カルシウム及びビタミンDと大腸がんの関連に関するコホート研究(サマリーテーブル)

Reference	Study period				Event	No. of incident cases or deaths	Magnitude of association*			
	Sex	No. of subjects	Age range	Study population			Colon	Rectum	Colorectum	
Orani et al. 2007 (1)*	Men	15,258	40-69 yr	Indicence	196	Vitamin D**	-	↓ ↓ ↓	-	
	Women	26,703	40-69 yr	Indicence	179	Vitamin D**	↑ ↑	↓ ↓	-	
Ishihara et al. 2008 (2)	Men	35,194	45-74 yr	Indicence	464	Calcium	↓ (distal)	-	↓	
	Women	39,445	45-74 yr	Indicence	297	Vitamin D	-	-	-	
						Calcium	-	-	-	
						Vitamin D	-	-	-	

* Nested case-control study with measurement of circulating vitamin D levels

** Plasma vitamin D (25-hydroxyvitamin D)

表1-6. カルシウム及びビタミンDと大腸がんの関連に関する症例対照研究(サマリーテーブル)

Reference	Study subjects				No. of controls	Magnitude of association			
	Sex	Age range	No. of cases	Study subjects		Colon	Rectum	Colorectum	
Wakai et al. 2006 (3)	Men	20-79 yr	295	1475	Calcium	-	-	NA	
	Women	20-79 yr	212	1060	Vitamin D	↓ ↓	-	NA	
Mizoue et al. 2006 (4)	Men and women	20-74 yr	836	861	Calcium	-	↓ ↓	↓ ↓	
					Vitamin D	-	-	-	

表1-7. 身長と大腸がんの関連に関するコホート研究(エビデンステーブル)

References	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	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths						
(1) Shimizu et al. 2003	1993-2000	29 051 (13 392 men, 15 659 women)	Residents in Takayama city	Incidence	Colon	104 men	Height (cm)	<163	1.00	Age, body BMI, alcohol consumption, smoking, years of education, and physical activity
						163-<168	1.75 (1.07-2.85)			
						168+	2.13 (1.26-3.58)	0.004		
					Colon	89 women	<151	1.00		
						151-<155	25	1.56 (0.87-2.81)		
						155-	25	1.48 (0.81-2.70)	0.18	
	Rectum	58 men	<163	1.00						
	163-<168	24	1.87 (1.02-3.44)	0.37						
	168+	12	1.21 (0.57-2.61)							
	Rectum	41 women	<151	1.00						
	151-<155	10	1.27 (0.53-3.06)	0.56						
	155-	12	1.31 (0.52-3.21)							
(2) Tamakoshi et al. 2004	1988-1999	10 1946 (43 171 men, 58 775 women)	JACC Study (45 municipalities through Japan)	Death	Colon	127 men	Height (cm)	<160.1	1.00	Age, smoking, alcohol drinking, exercise, meat intake, green leafy vegetable intake, and family history of colon cancer
						160.1-<165.1	37	0.97 (0.91-2.73)		
						165.1+	35	1.58 (0.91-1.99)	0.12	
					Colon	122 women	<149.0	1.00		
						149.0-<153.1	43	1.30 (0.77-2.19)	0.26	
						153.1+	34	1.38 (0.77-2.48)		
(3) Ohmi et al. 2005	1990-2001	102,949 (49,158 men, 53,791 women)	JPHC study (cohort I: 5 prefectures, cohort II: 6 prefectures), residential registry	Incidence	Colorectum	626 men	Height (cm)	<160	1.0 (reference)	Age, area, smoking, alcohol consumption, and body weight
						160-162	131	1.1 (0.9-1.5)		
						163-165	143	1.1 (0.9-1.4)		
						166-169	107	1.2 (0.9-1.6)		
						170-	109	1.1 (0.8-1.5)	0.39	
						360 women	<148	1.0 (reference)	No association for each colon and rectum (data not shown)	
						148-150	102	1.3 (0.9-1.7)		
						151-153	85	1.4 (0.99-1.9)		
						154-156	49	1.0 (0.7-1.5)		
						157-	55	1.1 (0.7-1.6)		

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

分担研究者 若井 建志 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
准教授

研究要旨

わが国における肺がんと body mass index、大豆製品摂取の関連に関する分析疫学研究のレビューにもとづき、総括評価を行なった。肺がんと body mass index の関連に関する研究は 3 研究(コホート研究 2 研究、症例対照研究 1 研究)のみで、エビデンスは不十分(insufficient)と考えられた。一方、肺がんと大豆製品摂取については 8 研究(コホート研究 4 研究、症例対照研究 4 研究)が見出され、味噌汁は肺がんリスクと正の関連を示す研究が多かったのに対し、豆腐は負の関連を示す傾向がみられた。さらに、肺がん組織の EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子に変異がある症例でとくに、大豆製品の多量摂取がリスク低下と関連していることが注目されたが、なお研究の蓄積が必要であり、エビデンスは不十分(insufficient)と判断された。

I. 日本における肺がんと body mass index、大豆製品摂取の関連に関する疫学研究のレビュー(総括評価)

A. 研究目的

やせが肺がんリスクを高めるとする報告があるが、喫煙の交絡による可能性が残されている。また大豆製品に多く含まれるイソフラボンの摂取は、乳がんや前立腺がんなどのホルモン関連がんのみならず、広範な部位のがんのリスクを低下させる可能性が示唆されているが、肺がんについては十分に検討されていない。そこで肺がんと body mass index (BMI)、大豆製品摂取の関連について、わが国でこれまでに実施された分析疫学研究の成績をレビューした。本年度は平成 17 年度に実施した文献レビューにもとづき(一部を更新)、総括評価を実施した。

B. 研究方法

医学文献データベース(PubMed)を用いて、わが国における肺がんと BMI、大豆製品摂取との関連に関する分析疫学研究の論文(2008 年までの論文。主に英文、一部和文を含む)を検索した。研究をコホート研究と症例対照研究に分けた上で、その成績を表(エビデンステーブル)に要約した。

さらに、各研究における関連の強さを相対危険度またはオッズ比により、**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 2.0 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 2.0 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 群に分類した。相対危険度、オッズ比は BMI、摂取量最高群の最低群に対する値を用い、複数の食品(群)

あるいは組織型についての結果が一研究で示されている場合には、関連が最も強いものを用いた。上記の分類とエビデンステーブルから抜粋した情報により、肺がんBMI、大豆製品摂取との関連を総括評価するためのサマリーテーブルを作成した。サマリーテーブル中では、関連の強さをStrong: ↑↑↑または↓↓↓、Moderate: ↑↑または↓↓、Weak: ↑または↓、No association: —の記号で示した。

(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、倫理面での問題は無い。

C. 研究結果

1. 肺がんBMIの関連

コホート研究2研究(表I-1)、症例対照研究1研究(表I-2)のみが検索された。サマリーテーブルにコホート研究、症例対照研究の研究成績を要約した(表S-4,5)。男性では3研究とも、BMIの低値群で肺がんリスクが高い傾向が認められた。ただしKondoらのコホート研究で、非喫煙者においては、BMIが肺がんリスクとむしろ正に関連していた。

一方、女性を対象とした2研究ともに、BMIと肺がんリスクの間にU字型の関連を認めた。リスクが最低となったBMIはKuriyamaらのコホート研究では25.0-27.4であったのに対し、Kanashikiらの症例対照研究では20.8-22.8であった。

肺がんBMIについてはなおわが国における研究論文が少なく、エビデンスは不十分(insufficient)と判定した。

2. 肺がん大豆製品摂取の関連

コホート研究が4研究(表I-3)、症例対照研究が4研究(表I-4)報告されていた。大豆製品のうち、多くの研究に共通して検討されていたのは味噌汁と豆腐であった。コホート研究と症例対照研究を合わせ、味噌汁摂取は6研究中4研究で、肺がんリスクと有意な正の関連を認めた。一方、豆腐摂取は6研究中2研究で、肺がんリスクと有意な負の関連を認め、他の2

研究でも有意ではないがリスクは低下傾向であった(表S-6,7)。

さらにMatsuoらは、肺がん組織のEGFR(epidermal growth factor receptor)遺伝子に変異がある非小細胞がん症例でとくに、大豆製品の多量摂取がリスク低下と関連していることを報告しており注目されるが、なお研究の蓄積が必要であり、エビデンスは不十分(insufficient)と判断された。

D, E. 考察および結論

肺がん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、大豆中イソ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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. 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) Matsuo K, Hiraki A, Ito H, Kosaka T, Suzuki T, Hirose K, Wakai K, Yatabe Y, Mitsudomi T, Tajima K. Soy consumption reduces the risk of non-small-cell lung cancers with epidermal growth factor receptor mutations among Japanese. *Cancer Sci* 2008; 99: 1202-8.
- 3) Mizoue T, Inoue M, Wakai K, Nagata C, Shimazu T, Tsuji I, Otani T, Tanaka K, Matsuo K, Tamakoshi A, Sasazuki S, Tsugane S; Research Group for Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled analysis of results from five cohort studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1397-406.

2. 学会発表

- 1) 若井建志、内藤真理子、浜島信之、伊藤宜則、中地 敬、渡邊能行、稲葉 裕、田島和雄、玉腰 暁子、文部科学省の助成による大規模コホート研究：歩行時間と血清IGF-1、IGFBP-3 濃度との関連、がん予防大会 2008 福岡、平成 20 年 5 月 22-23 日、福岡県

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1-1. Body mass indexと肺がんの関連に関するコホート研究(エビデンステーブル)-updated

References	Study population		Event followed	Number of incident cases or deaths	Category (body mass index)	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
	Year No.	Study period								
Kuriyama S, et al.	2005	1	1984-1992	12,485 men	General population	18.5-24.9 (kg/m ²)	123	1.00		Age, smoking, alcohol drinking, consumption of meat, fish, fruits, green or yellow vegetables, and bean-paste soup, and type of health insurance
					aged 40+ years	25.0-27.4	18	0.77 (0.47-1.26)		
						27.5-29.9	2	0.30 (0.07-1.20)		
						30.0+	2	0.80 (0.20-3.26)	p = 0.08	
Kondo T, et al 2007	2	1988-1999	29,350 men	48 women	18.5-24.9	38	1.00		Age, smoking, and family history of lung cancer	
					25.0-27.4	4	0.39 (0.14-1.10)			
					27.5-29.9	2	0.44 (0.10-1.82)			
					30.0+	4	1.72 (0.60-4.91)	p = 0.61		
			Participants in health check-ups, general population, or others	per 1 kg/m ² increment			0.990 (0.951-1.030)			
			243 male current smokers	per 1 kg/m ² increment			1.010 (0.996-1.023)			
			83 male former smokers	per 1 kg/m ² increment			1.007 (0.933-1.087)			
			22 male never smokers	per 1 kg/m ² increment			1.153 (1.007-1.319)			

CI, confidence interval.