

表1-2. Body mass indexと肺がんの関連に関するケースコントロール研究(エビデンステーブル)

References	Study time	Type and source	Definition	Study subjects	Number of cases	Number of controls	Category (body mass index)	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered
Kanashiki M, et al.	2005	1997-2003 mass-screening program	Participants in a hospital reports or in a cancer registry; Controls: participants of the screening program without history of malignancy and abnormality on screening	230 male cases	690 men		<20.8 (kg/m ³) 20.8-22.8 22.9-24.9 25.0-	1.9 (1.3-2.9) 1.2 (0.7-1.8) 1.0 0.9 (0.6-1.4)		Matched (1:3) for year of birth, adjusted for smoking
				Five years prior to diagnosis			<20.8 20.8-22.8 22.9-24.9 25.0-	1.7 (1.0-2.8) 1.4 (0.8-2.3) 1.0 1.1 (0.7-1.9)		
				104 male cases of AD	312 men		<20.8 20.8-22.8 22.9-24.9 25.0-	1.5 (0.8-2.8) 0.9 (0.5-1.8) 1.0 0.9 (0.5-1.7)		
				133 female cases	599 women		<20.8 20.8-22.8 22.9-24.9 25.0-	0.8 (0.4-1.4) 0.5 (0.3-0.9) 1.0 0.9 (0.6-1.4)		
				Five years prior to diagnosis			<20.8 20.8-22.8 22.9-24.9 25.0-	1.2 (0.6-2.4) 1.0 (0.5-2.0) 1.0 1.5 (0.8-2.6)		
				111 female cases of AD	333 women		<20.8 20.8-22.8 22.9-24.9 25.0-	0.9 (0.5-1.6) 0.4 (0.2-0.7) 1.0 0.9 (0.5-1.6)		

CI, confidence interval; AD, adenocarcinoma

表1-3. 大豆製品と肺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	Study population				Event followed	Number of incident cases or deaths	Food item	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments	
	Year	No.	Study period	Number of subjects for analysis										Source of subjects
Hirayama T.	1990	1	1966-1982	265,118 men and women	General population	Death	1454 men and 463 women	Miso soup	Non-daily Daily	1.00 1.06 (0.97-1.15)		Age and sex	Relative risk: figures in parentheses show 90% CIs	
Ozasa K., et al.	2001	2	1988-1997	42,940 men	Participants in health check-ups or general population	Death	446 men	Miso soup	<1 cup/day 1-2 cups/day 3+ cups/day	146 173 102	1.00 1.06 (0.82-1.36) 1.14 (0.83-1.57)	p = 0.69	Age, family history of lung cancer, and smoking	
								Boiled beans	≤1-2/month 1-2/week 3-4/week+	187 66 62	1.00 0.74 (0.56-0.99) 0.90 (0.67-1.21)	p = 0.26		
								Tofu	≤1-2/week 3-4/week day	149 94 93	1.00 0.80 (0.62-1.04) 0.83 (0.63-1.08)	p = 0.14		
								Miso soup	<1 cup/day 1-2 cups/day 3+ cups/day	40 24 20	1.00 1.47 (0.92-2.33) 1.92 (1.00-3.67)	p = 0.017		
								Boiled beans	≤1-2/month 1-2/week 3-4/week+	47 23 17	1.00 0.96 (0.58-1.60) 0.81 (0.46-1.44)	p = 0.50		
								Tofu	≤1-2/week 3-4/week day	41 18 32	1.00 0.50 (0.28-0.88) 0.85 (0.52-1.37)	p = 0.43		
Takezaki T., et al.	2003	3	1985-1999	5,885 men and women	General population	Incidence	51 men and women	Soybean products	<3/week 3-4/week 5/week+	1.00 0.91 (0.47-1.75) 0.73 (0.37-1.45)	p = 0.369	Age, sex, smoking, and occupation		
Khan MMH, et al.	2004	4	1984-2002	1,524 men 1,634 women	General population (randomly sampled)	Death	41 men 10 women	Tofu Tofu	General population vs. several times/week times/month	0.6 (0.3-1.3) NA		Age, sex, smoking, health education, screening, and		

CI, confidence interval.

表1-4. 大豆製品と肺がんとの関連に関するケースコントロール研究(エビデンスデータベース) -updated

References		Study subjects			Food item		Relative risk (95%CI) or p		Confounding variables considered		Comments
Author	Year	No.	Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI) or p	p for trend	Matched for age (± 2 years), sex, and residence; adjusted for education, smoking, and medical history of lung disease	
Wakai K, et al.	1999	1	Hospital-based (National Okinawa 1988-1991 Hospital)	Cases: histologically confirmed; Controls: randomly selected residents	245 male cases	490 men	Tofu	1.00 0.72 (0.50-1.04)	p = 0.001	Matched for age (± 2 years), sex, and residence; adjusted for education, smoking, and medical history of lung disease	
							Miso soup	1.00 2.31 (1.02-5.22)			
							1 cup/day	3.19 (1.41-7.22)			
							2 cups/day	3.76 (1.66-8.51)			
							3 cups/day+	1.00			
							Soybeans	0.69 (0.41-1.18)			
							< 1/month	0.63 (0.40-0.98)			
							1-2/month	1.00			
							1-2/week+	1.00 (0.54-1.86)			
							Tofu	1.00			
Miso soup	1.00 3.26 (0.80-13.4)										
Not daily	5.50 (1.40-21.7)										
1 cup/day	4.04 (1.03-15.9)										
2 cups/day	1.00										
3 cups/day+	1.24 (0.48-3.24)										
Soybeans	1.09 (0.49-2.39)										
< 1/month	1.00										
1-2/month	0.55 (0.34-0.89)										
1-2/week+	1.00	p = 0.046									
Tofu	1.00										
Miso soup	1.00 2.85 (0.96-8.44)										
Not daily	3.93 (1.31-11.8)										
1 cup/day	3.66 (1.22-11.0)										
2 cups/day	1.00										
3 cups/day+	0.91 (0.47-1.76)										
Soybeans	0.69 (0.40-1.20)										
< 1/month	1.00										
1-2/month	0.14 (0.02-0.89)										
1-2/week+	1.00	p = 0.17									
Tofu	1.00										
Miso soup	1.00 4.39 (0.83-23.1)										
Not daily	4.36 (0.67-28.2)										
1 cup/day	1.00										
2 cups/day	0.98 (0.10-9.67)										
3 cups/day+	0.92 (0.18-4.61)										
Soybeans	1.00										
< 1/month											
1-2/month											
1-2/week+											

Author	Year	Study	Cases	Controls	Exposure	OR (95% CI)	p-value	Notes	
Takeraki T, et al	2001	2 1988-1997 (Center for Hospital-based diagnosed, first-visit outpatients without cancer)	106 male cases of AD	490 men	Tofu	≤3-4/week day	1.00 0.68 (0.42-1.11)	p = 0.0007	Age, season and year of visit, occupation, prior lung diseases, smoking, and consumption of green vegetables and meat
					Miso soup	Not daily	1.00		
						1 cup/day	2.26 (0.77-6.67)		
						2 cups/day	2.66 (0.89-7.90)		
						3 cups/day+	4.74 (1.63-13.8)		
					Soybeans	<1/month	1.00		
						1-2/month	0.97 (0.49-1.90)		
						1-2/week+	0.83 (0.47-1.46)		
					Tofu	≤3-4/week day	1.00 1.01 (0.54-1.92)		
					Miso soup	Not daily	1.00		
	1 cup/day	3.70 (0.76-18.1)							
	2 cups/day	6.98 (1.85-33.7)							
	3 cups/day+	5.38 (1.06-27.4)							
Soybeans	<1/month	1.00							
	1-2/month	1.27 (0.44-3.71)							
	1-2/week+	1.27 (0.55-2.93)							
			p = 0.61						
			p = 0.036						
			p = 0.478						
			p = 0.346						
			p = 0.341						
			p = 0.112						
Takeraki T, et al	2001	2 1988-1997 (Center for Hospital-based diagnosed, first-visit outpatients without cancer)	367 male cases of AD	2964 men	Tofu	<1/week	1.00	p = 0.478	Age, season and year of visit, occupation, prior lung diseases, smoking, and consumption of green vegetables and meat
						1-2/week	1.33 (0.95-1.87)		
						3-4/week	1.27 (0.88-1.84)		
						5/week+	1.24 (0.83-1.85)		
					Miso soup	Almost never	1.00		
						Occasionally	1.93 (0.90-4.14)		
						1/day	1.65 (0.78-3.51)		
						2/day+	1.40 (0.63-3.11)		
					Tofu	<1/week	1.00		
						1-2/week	1.10 (0.78-1.55)		
	3-4/week	1.09 (0.76-1.57)							
	5/week+	1.23 (0.84-1.81)							
Miso soup	Almost never	1.00							
	Occasionally	2.24 (0.98-5.11)							
	1/day	2.40 (1.07-5.38)							
	2/day+	2.50 (1.08-5.79)							
			p = 0.341						
			p = 0.112						

Author	Year	Study Design	Location	Case Definition	Control Definition	Exposure	OR (95% CI)	p-value	Age and sex			
Huang XE, et al.	2004	3	1988-1998 (Center)	Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: identified in the hospital cancer registry; controls: first-visit outpatients without cancer	240 female cases of AD	1189 women	Tofu	<1/week 1-2/week 3-4/week 5/week+	1.00 0.89 (0.55-1.43) 0.93 (0.56-1.52) 0.52 (0.30-0.91)	p = 0.021	
						57 female cases of SQ+SM	1189 women	Miso soup	Almost never Occasionally 1/day 2/day+	1.00 0.79 (0.36-1.72) 0.90 (0.42-1.93) 0.69 (0.30-1.59)	p = 0.690	
						57 female cases of SQ+SM	1189 women	Tofu	<1/week 1-2/week 3-4/week 5/week+	1.00 3.68 (0.99-13.6) 2.86 (0.73-11.2) 3.00 (0.72-12.6)	p = 0.519	
						57 female cases of SQ+SM	1189 women	Miso soup	Almost never Occasionally 1/day 2/day+	1.00 0.51 (0.12-2.07) 0.45 (0.11-1.77) 0.51 (0.11-2.42)	p = 0.556	
						48,443 first-visit non-cancer patients without family history of lung cancer	48,443 first-visit non-cancer patients without family history of lung cancer	Tofu	<3/week 3/week+	1.00 1.03 (0.86-1.23)		
						2,263 first-visit non-cancer patients with family history of lung cancer	2,263 first-visit non-cancer patients with family history of lung cancer	Miso soup	<1/day 1/day+	1.00 1.15 (1.02-1.30)		
						102 cases with family history of lung cancer	102 cases with family history of lung cancer	Tofu	<3/week 3/week+	1.00 1.24 (0.65-2.38)		
						102 cases with family history of lung cancer	102 cases with family history of lung cancer	Miso soup	<1/day 1/day+	1.00 1.28 (0.82-2.00)		

Matsuo K, et al	2008	4	2001-2005	Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: patients diagnosed as having primary NSCLCs and underwent potentially curative pulmonary resection; controls: first-visit outpatients without cancer	122 cases with <i>EGFR</i> mutations	1,765 first-visit non-cancer patients	Soybean products	T1 T2 T3	Age, sex, energy intake, and smoking	p = 0.023
								Miso soup	≤ 3-4/week 1/day 2/day		
									1.00 0.79 (0.50-1.27) 0.56 (0.34-0.93)		p = 0.005
								Natto	≤ 1-3/month 3-4/week 1/day+		
									1.00 0.69 (0.46-1.03) 0.23 (0.07-0.77)		p = 0.052
								Tofu	≤ 1-3/month 1-2/week 3-4/week+		
									1.00 0.63 (0.40-0.99) 0.59 (0.33-1.06)		p = 0.398
								Soybean products	T1 T2 T3		
									1.00 1.19 (0.85-1.68) 0.89 (0.61-1.29)		p = 0.499
								Miso soup	≤ 3-4/week 1/day 2/day		
									1.00 1.08 (0.79-1.48) 1.17 (0.70-1.96)		p = 0.499
								Natto	≤ 1-3/month 3-4/week 1/day+		
									1.00 0.85 (0.61-1.16) 0.91 (0.58-1.43)		p = 0.482
								Tofu	≤ 1-3/month 1-2/week 3-4/week+		
									1.00 1.30 (0.92-1.84) 1.14 (0.78-1.66)		p = 0.450

CI, confidence interval; SQ, squamous cell carcinoma; AD, adenocarcinoma; SM, small cell carcinoma; *EGFR*, epidermal growth factor receptor; NS, not significant; NSCLCs, non-small-cell lung cancers; T1-T3, tertiles 1-3.

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)
分担研究報告書

生活習慣改善による乳がん予防法の開発に関する研究

分担研究者 永田知里 岐阜大学大学院医学研究科 疫学・予防医学分野

研究要旨

わが国における乳がんと乳製品および魚摂取に関する分析疫学研究のレビューを行った。研究数は乳製品摂取に関してケース・コントロール研究4つ、魚摂取はコホート研究1つ、ケース・コントロール研究4つ数と少なく、また結果も一致しておらず、まとまった評価を行うにはデータ不十分と考えられた。

幼児期の食習慣が成人におけるがんその他の疾患の発生に影響をおよぼすと考えられるため、がん予防を目指した幼児期からの栄養教育法の考案は重要であろう。まず、幼児の食習慣とそれに関与する因子を把握するため、保護者の記録による3日間記録を中心に横断研究を行なった。野菜摂取に影響を及ぼす因子として苦味への感受性をとりあげPROP溶液を用いこれを判定した。対象者4-5歳児281名のうち31.3%が苦味への感受性が低かったが、野菜やビタミン類の摂取量が高いわけではなかった。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。

I. 日本人における魚摂取、乳製品摂取と乳がんリスクに関する研究レビュー

A. 研究目的

日本における乳がん罹患率は欧米に比べ未だ低いものの急激な増加を示しており、日本人におけるライフスタイルの変化がその原因として考えられる。従来、食習慣と乳がんとの関連は注目されてきたが明らかにされていない。同研究班でも既に、野菜、果物摂取、脂肪摂取、大豆摂取等の食事因子を取り上げ、乳がんリスクとの関連について過去に日本で実施された分析疫学研究のレビューをおこなっている。今回、乳製品と魚摂取について、日本人における現段階の知見を明らかにするため同様にレビューを行った。

B. 研究方法

日本における乳がんのコホート研究、ケース・コントロール研究をMedlineおよび医学中央雑誌にて検索し、乳がんと乳製品摂取、乳がんと魚摂取との関連性が相対危険度/オッズ比として記載された研究を対象とした。魚にはlong-chain n-3脂肪酸が多く含まれるが、long-chain n-3脂肪酸摂取と乳がんリスクの評価は、既に脂肪摂取と乳がんのレビューの中で行い報告している(long-chain n-3脂肪酸摂取と乳がんリスクは負の関連性を示していた)。実際に該当する先行研究は一つのみであるが、今回のレビューには含めず、栄養素でなく食品群として報告のある研究に限った。

(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、倫理面での問題は無い。

C. 研究結果

1. 乳製品と乳がん

コホート研究は行われておらず、ケース・コントロール研究4つと少ない。エビデンステーブル(表 I-1)とサマリーテーブルを示す(表 S-8)。4つのうち2つで特に閉経後女性において有意なリスク低下が認められているが、他の2研究ではむしろリスクを高める傾向がある。

2. 魚と乳がん

コホート研究は一つ、ケース・コントロール研究は、先の乳製品摂取と乳がんに関する研究と同一の4つである。コホート研究では dried fish の高摂取群に有意に低い相対危険度が示された(表 I-2)。ケース・コントロール研究では、サンプルサイズの大きい Hirose らの研究で dried/salted fish の摂取が閉経前女性ではリスクと有意な正のトレンドが閉経後女性では有意な負のトレンドが示されたが、高摂取群における相対危険度の増加あるいは減少は小さい(表 I-3)。Fish あるいは cooked/raw fish のカテゴリーではどの研究も有意な関連性は認められなかった(表 S-9,10)。

D. E. 考察、結論

乳製品には飽和脂肪酸や IGF-1、農薬・殺虫剤などががん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、現段階でまとまっ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。

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。

II. 幼児を対象とした食習慣の把握

A. 研究目的

幼児期の生活習慣、特に食習慣が成人におけるがんその他の疾患の発生に影響をおよぼすと考えられている。また、食習慣は早い時期に確立されるものであり、がんや生活習慣予防を目指した栄養教育は幼児期から行うことが重要であろう。しかし、日本の幼児の普段の食事における栄養素・食品摂取を定量的

に評価した研究は対象者数が少ないものに限られている。本研究では幼児を対象に、特に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ようとするものである。

B. 研究方法

某幼稚園に通う3-5歳児とその保護者(主に母親)を対象とした。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)を用いた。保護者の食習慣は成人用の妥当性を既に評価した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

野菜は、その多くが苦味を伴うため幼児に好まれないこともある。幼児を対象に 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。

4-5歳児 281名(男児 149名、女児 132名)を対象に食事記録から推定された野菜摂取と、苦みに対する感受性、母親の野菜摂取量、Food neophobia, Parental control over feeding のスコア、SDQスコアとの関連性を評価した。

(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。

C. 研究結果

対象幼児の主要栄養素摂取の平均は総エネルギー1456.7kcal、たんぱく質 50.8g、脂肪 49.9g、炭水化物 198g であった。緑黄色野菜、その他の野菜の摂取量は 31.5g、112.5g であった。

PROPによる taster は 193名(68.7%) nontaster は 88名(31.3%)であった。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($r = 0.23$)。

D. E. 考察、結論

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oba S, Nakamura K, Sahashi K, Hattori A, Nagata C. Consumption of vegetables alters morning urinary 6-sulfatoxymelatonin concentration. J Pineal Res 2008; 45: 17-23.

2. 学会発表

- 1) Nagata N. Increasing cancer in Asia and its prevention strategy: risk factors for breast cancer in Japanese women. 第 67 回日本癌学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1-1. 乳製品と乳がんとの関連に関する症例対照研究(エビデンステーブル)

References author	Study time year	Study time Type and source	Study subjects	Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI)	p for confounding variables considered trend
Hirohata et al.	1985	NA	Hospital-based (National Kyushu Cancer Center, Kyushu Univ, Fukuoka Univ, Kurume Univ, National Fukuoka Central Hospital)	Cases: histologically confirmed cases. Controls: hospital controls without history of cancer and benign breast disease, neighborhood controls	212	424	Milk and milk products Mean intake Cases: 25g/wk Hospital controls: 25g/wk Neighborhood controls: 21g/wk	Matched (1:2) for: Age (<5 yrs), Adjusted for: age, weight, menopause, and parity.	
Kikuchi et al.	1990		Hospital-based (2 hospitals)	Cases: histologically confirmed cases. Controls: hospital controls and participants in breast cancer screening	49	49	Milk Low High Cheese Low High Butter Low High	Matched (1:1) for age (<5 yrs)	
Kato et al.	1992	1990-1991	Hospital-based (10 large hospitals in 8 prefectures)	Cases: histologically confirmed cases. Controls: hospital controls without hormone-related cancers	908	908	Dairy products <-1-2/wk 3-4/wk Daily p for trend Dairy products <-1-2/wk 3-4/wk Daily p for trend	Matched (1:1) for: Age (<5 yrs) and hospital 1.00 0.64 (0.44-0.86) 0.71 (0.56-0.89) 0.006 1.00 0.62 (0.42-0.91) 0.89 (0.65-1.21) 0.663	
Hirose et al.	2003	1988-2000	Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: histologically confirmed cases. Controls: cancer-free	2,185 1,332 premenopausal postmenopausal	19,013 11,943 premenopausal postmenopausal	Dairy products <-1-2/wk 3-4/wk Daily p for trend Milk Almost never Occasionally 1 time/day >=2 times/day p for trend Milk Almost never Occasionally 1 time/day >=2 times/day p for trend	Adjusted for: age, visit year, family history, age at menarche, parity and age at first birth. 1.00 0.95 (0.81-1.11) 0.85 (0.72-0.99) 0.82 (0.66-1.03) 0.02 1.00 0.99 (0.82-1.21) 0.91 (0.75-1.10) 0.70 (0.55-0.89) 0.0004	

表1-2. 魚と乳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 Author	Study period	Study population Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered
Key et al. 1999 (5)	1969-1993	34,759	Atomic-bomb survivors	Incidence	427	Fish (not dried) ≤1/week 2-4/week ≥5/week Unknown	99 159 118 51	1.00 1.08 (0.64-1.12) 1.17 (0.90-1.54) 0.92 (0.66-1.29)	0.21	Adjusted for: Age, calendar period, city and age at time of bombing and radiation dose.
						Dried fish ≤1/week 2-4/week ≥5/week Unknown	259 64 7 97	1.00 0.85 (0.64-1.12) 0.49 (0.24-1.02) 0.77 (0.60-0.98)	0.03	

表13. 魚と乳がんリスクに関する症例対照研究(エビデンステーブル)

References author	Study year	Study time	Type and source	Study subjects	Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI)	p for trend	Confounding variables considered
Hirohata et al.	1985	NA	Hospital-based (National Kyushu Cancer Center, Kyusyu Univ, Fukuoka Univ, Kurume Univ, National Fukuoka Central Hospital)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: hospital control without history of cancer and benign breast disease, neighbourhood controls	212	424	Fish and marine products	Mean intake Cases: 122g/wk Hospital controls: 114g/wk Neighborhood controls: 123g/wk	Matched (1:2) for : Age (±5 yrs); Adjusted for: age, weight, menopause, and parity.		
Kikuchi et al.	1990		Hospital-based (2 hospitals)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: hospital controls and participants in breast cancer	49	49	Fish Low High Shell fish Low High Kamaboko/chikwasa Low High	1.00 0.97 1.00 1.00 1.00 2.00	Matched (1:1) for age(±5 yrs)		
Kato et al.	1992	1990-1991	Hospital-based (10 large hospitals in 8 prefectures)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: hospital controls without hormone-related cancers	908	908	Fish ->-1-2/wk 3-4/wk Daily p for trend	1.00 0.85 (0.69-1.06) 0.81 (0.62-1.06) 0.09	Matched (1:1) for : Age(±3 yrs) and hospital		
Firose et al.	2003	1988-2000	Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: cancer-free	2,385 1,332 premenopausal	19,013 11,943 premenopausal	Cooked/raw fish -<-3 times/mo 1-2 times/wk 3-4 times/wk ->-5 times/wk p for trend	1.00 0.89 (0.76-1.03) 0.92 (0.78-1.10) 0.95 (0.70-1.28) 0.52	Adjusted for: age, visit year, family history, age at menarche, parity and age at first birth.		
					1,039 postmenopausal	6,972 postmenopausal	Dried/saltd fish Almost never 1-3 times/mo 1-2 times/wk 3-times/wk p for trend	1.00 0.99 (0.83-1.19) 1.17 (0.97-1.40) 1.15 (0.89-1.49) 0.03	Adjusted for: age, visit year, family history, age at menarche, age at menopause, parity and age at first birth, and BMI.		
							Cooked/raw fish -<-3 times/mo 1-2 times/wk 3-4 times/wk ->-5 times/wk p for trend	1.00 0.98 (0.81-1.18) 0.86 (0.70-1.05) 0.75 (0.60-1.01) 0.01			
							Dried/saltd fish Almost never 1-3 times/mo 1-2 times/wk 3-times/wk p for trend	1.00 0.96 (0.79-1.17) 0.89 (0.73-1.08) 0.78 (0.60-1.01) 0.04			

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肝がん予防法の開発に関する研究

研究分担者 田中恵太郎 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野 教授

研究要旨

わが国における肝臓と糖尿病および肥満との関連を検討した疫学的研究の文献検索を行い、一定の基準によりその関連性の強さと科学的根拠の強さを評価した。糖尿病については、11 のコホート研究と 4 つの症例対照研究が検索された。特に糖尿病患者あるいは健常者を対象とした研究の大部分で中等度以上のリスク上昇が観察されていたが、慢性肝疾患患者を対象とした研究ではリスク上昇の程度が低く、関連が見られない研究もあった。糖尿病と肝臓リスクの正の関連は一貫性が高いが、慢性肝疾患の有無による交絡の可能性を否定できないため、研究班の評価としては「糖尿病は肝臓リスクを増大させる可能性が高い(probable)」と結論づけた。肥満については、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。肥満と肝臓の関連については、肝炎ウイルス感染の有無および慢性肝疾患の有無を考慮した疫学研究によるさらなる検討が必要である。

I. わが国における肝臓と糖尿病に関する疫学的研究の総括

A. 研究目的

わが国における原発性肝臓の大部分は肝細胞癌であり、この危険因子として C 型肝炎ウイルス(HCV) および B 型肝炎ウイルス(HBV) の持続感染が最も重要な危険因子である事が確立されている。一方で、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、従来あまり肝臓病変が進行しないと考えられていた脂肪肝の中にも、急速に肝臓病変が進行して一部肝臓癌まで進行するタイプのものが存在する事が報告されている。わが国でこの NASH がどの程度肝臓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。

わが国でも、従来から糖尿病と肝臓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。このような背景のもとに、前年度はわが国における糖尿病と肝臓に関する疫学研究について文献検索を行い、各論文のデータからエビデンステーブルを作成した。本年度は、さらにサマリーテーブルを作成してこの研究結果を総括し、肝臓と糖尿病の関連について最終評価を行った。

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(コホート研究では追跡期間の延長による再解析、症例対照研究では対象者数を増やしての再解析など)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。各研究において最も暴露が高い水準の相対危険(relative risk, RR)とその統計学的有意性の有無 (statistically significant, sig. または non-significant, n.s.) から、関連性の強さ(strength of association)を以下の様に"強い(strong)", "中程度(moderate)", "弱い(weak)", "関連なし(no association)"の4カテゴリーに分類した。

・Strong (↓↓↓または↑↑↑で表示)

RR<0.5 (sig.) または RR>2.0 (sig.)

・Moderate (↓↓または↑↑で表示)

1) RR<0.5 (n.s.) または RR>2.0 (n.s.)

2) $0.5 \leq RR < 0.67$ (sig.) または $1.5 < RR \leq 2$ (sig.)

・Weak (↓または↑で表示)

1) $0.5 \leq RR < 0.67$ (n.s.) または $1.5 < RR \leq 2$ (n.s.)

2) $0.67 \leq RR \leq 1.5$ (sig.)

・No association (—で表示)

$0.67 \leq RR \leq 1.5$ (n.s.)

上述の結果と動物実験データなどの生物学的蓋然性を総合的に考慮した上で、検討した要因が肝癌に関与しているかどうかの科学的根拠の強さを、"確実(convincing)", "ほぼ確実(probable)", "可能性あり(possible)", "データ不十分(insufficient)"の4段階のいずれかのレベルに位置づける最終評価を行った。なお、この最終評価は研究班員の合議に基づいて行った。

(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、倫理面での問題は無い。

C. 研究結果

表 S-11 に肝癌と糖尿病に関するコホート研究の要

約を示した。11 のコホート研究の内、2 つは糖尿病患者を追跡した研究、3 つは健常者(あるいはそれに準ずる者)を追跡した研究、6 つは慢性肝疾患患者を追跡した研究であった。糖尿病患者あるいは健常者を追跡した研究では、いずれも強い(↑↑↑)あるいは中等度(↑↑)のリスク上昇が観察されていた。一方、慢性肝疾患患者を追跡した研究では 1 つが↑↑↑、1 つが↑↑、2 つが↑、2 つが— (関連なし)とリスク上昇が観察された研究が多いものの関連が見られない研究もあった。

表 S-12 に肝癌と糖尿病に関する症例対照研究の要約を示した。4 つの研究の全てが健常者(あるいはそれに準ずる病院対照者)を対照群としていた。2 つが↑↑↑、1 つが↑↑、1 つが↑と全ての研究で糖尿病によるリスク上昇が観察されていた。

D. 考察

今回の評価では、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、この問題のある程度回避できるものと推測されるが、上記のよう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、糖尿病と肝癌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。

E. 結論

糖尿病が肝癌の危険因子である事は"ほぼ確実(probable)"であると結論した。今後、肝炎ウイルス感染の有無および慢性肝疾患の有無を考慮した疫学研究によるさらなる検討が望まれる。

II. わが国における肝臓と肥満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

従来は肝臓と肥満の関連に関する報告はほとんどなく評価ができなかったが、近年非アルコール性脂肪性肝炎(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肝臓と肥満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) 肝臓と肥満に関する研究、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研究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

肝臓と肥満の関連については、6つのコホート研究(Table II-1)と1つの症例対照研究(Table II-2)が検索された。コホート研究は大きく一般集団を追跡した研究(N=3)と慢性肝疾患患者を追跡した研究(N=3)に分類された。一般集団を追跡した研究では、最もbody mass index (BMI)が高いカテゴリーでの相対危険は0.91~1.46であり、有意なリスク上昇は観察されていなかった。一方、慢性肝疾患患者の追跡研究での相対危険は1.42~3.10であり、2つの研究で有意なリスク上昇が観察されていた。症例対照研究は、被曝者集団のコホート研究を基盤としたnested case-control studyであり、肝炎ウイルス感染も補正さ

れている点の特筆に値するが、BMIとの間に明瞭な量反応関係が観察されていた。

D. 考察

今回の系統的レビューでは、一般集団を追跡したコホート研究(肝炎ウイルス感染の考慮なし)では関連ははっきりしないが、慢性肝疾患患者(特にC型肝炎ウイルス感染者)および肝炎ウイルス感染を考慮した症例対照研究において肥満と肝臓リスクの正の関連が観察されていた。肝炎ウイルス感染の有無あるいは慢性肝疾患の有無によって肥満のリスクが異なるかどうかについては、今後の検討が必要である。

E. 結論

肥満と肝臓リスクの関連に関するエビデンスはまだ限られたものであり、肝炎ウイルス感染の有無および慢性肝疾患の有無を考慮した疫学研究によるさらなる検討が必要である。

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) Sakamoto T, Tanaka K, et al. Interaction between interleukin-1 β -31T/C gene polymorphism and drinking and smoking habits on the risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *Cancer Lett* 2008; 271: 98-104
- 3) Tanaka K, 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

4) 田中恵太郎. 生活習慣と肝臓がん. *BIO Clinica* 2008; 28: 1285-90

2. 学会発表

1) Imaizumi T, Tanaka K, et al. Interaction between cytochrome P450 1A2 genetic polymorphism and cigarette smoking on the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. XVIII IEA World Congress of Epidemiology, Porto Alegre, Brazil, 2008, 9, 24.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table II-1. Cohort studies on obesity 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)	P for confounding trend variables considered	Comments
Ohata et al. (2003) (1)	1980-2000	161 (106 men and 55 women)	Patients with chronic hepatitis or cirrhosis due to HCV infection	Incidence	70	Body mass index (kg/m ²) <24 >=24	1.00 1.67 (0.80-3.46)				Sex, age, diabetes, drinking, ALT, HCV serotype, HCV core titer, interferon treatment, cirrhosis, histological grading, steatosis All patients were anti-HCV-positive and HBsAg-negative.
Kuriyama et al. (2005) (2)	1984-1992	27539 (15054 women and 12485 men)	Residents in 3 municipalities of Miyagi Prefecture	Incidence	100 (31 women and 69 men)	For women Body mass index (kg/m ²) 18.5-24.9 25.0-27.4 27.5-29.9 >=30.0	20 7 4 0	1.00 1.30 (0.54-3.16) 0.91 (0.30-2.80)	0.94		Age, smoking, HBsAg and anti-HCV were not tested. drinking, meat, fish, fruits, green or yellow vegetables, bean-paste soup, type of health insurance, menopausal status, parity, age at menarche, age at first pregnancy

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)	P for trend	Confounding variables considered	Comments
							For men					
							Body mass index (kg/m ²)					
							18.5-24.9	55	1.00	0.92	Age, smoking, drinking, meat, fish, fruits, green or yellow	
							25.0-27.4	9	0.80 (0.40-1.63)		vegetables, bean-paste soup, type of health insurance	
							27.5-29.9	5	1.14 (0.46-2.87)			
							>=30.0	0	-			
Khan et al. (2006)	1977-2002	1989 (908 men and 1081 women)	Residents of Tanno and Sobetsu towns of Hokkaido	Death		8 (6 men and 2 women)	Body mass index				Sex, age	HBsAg and anti-HCV were not tested.
							Quartile 1	3	1.00			
							Quartile 2	1	0.34 (0.04-3.29)			
							Quartile 3	2	0.80 (0.13-4.82)			The cut points for the quartiles were not described.
							Quartile 4	2	0.83 (0.14-5.09)			
Muto et al. (2006)	Not described	622 (294 men and 328 women)	Patients with decompensated cirrhosis who had hypoalbuminemia	Incidence		89	Body mass index				Treatment group (BCAA supplementation and diet therapy)	Anti-HCV and, probably, HBsAg status was available but was not adjusted for.
							One unit increase		1.42 (1.03-1.96)			

Reference	Study period	Study population	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	P for trend variables considered	Comments
Fujino (2007) (5)	1988-2003	Residents in 45 areas in Japan	109778 (46178 men and 63600 women)	Death	690 (463 men and 227 women)	For men Body mass index (kg/m ²) <18.5 18.5-24 25-29 >=30.0	36 323 72 6	1.34 (0.94-1.90) 1.00 1.01 (0.78-1.30) 1.46 (0.65-3.28)	Age, study area	HBsAg and anti-HCV were not tested.	
						For women Body mass index (kg/m ²) <18.5 18.5-24 25-29 >=30.0	8 134 53 5	0.56 (0.27-1.15) 1.00 1.31 (0.95-1.81) 1.09 (0.44-2.69)	Age, study area		
Ohki et al. (2008) (6)	1994-2006	Patients with positive HCV-RNA at Tokyo University Hospital	1431 (727 men and 704 women)	Incidence	340	Body mass index (kg/m ²) <=18.5 >18.5-<=25 >25-<=30 >30	1.00 1.52 (0.93-2.47) 1.86 (1.09-3.16) 3.10 (1.41-6.81)	Age, sex, diabetes, alcohol, serum albumin, bilirubin, ALT, prothrombin time, platelets, alpha-fetoprotein	All subjects were anti-HCV-positive and HBsAg-negative.		