

Table II-2. Case-control studies on obesity and liver cancer among Japanese

Reference	Study period	Type and source	Definition	Study subjects	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI or p)	Confounding variables considered	Comments
Ohishi et al. 1970-2002 (2008) (1)	Nested case-control (atomic bomb survivors in stored serum samples available; Hiroshima and Nagasaki)	Cases: patients with incident HCC who had stored serum samples available; Controls: survivors without HCC who had stored serum samples available	Cases: patients with men and women) available; Controls: survivors without HCC who had stored serum samples available	224 (136 men and 88 women) available; 23.0-25.0 >25.0 One unit increase	644 (387 men and 257 diagnosis women) available; <=19.5 19.6-21.2 21.3-22.9 1.00 23.0-25.0 >25.0 One unit increase	Body mass index 10 years before diagnosis <=19.5 19.6-21.2 21.3-22.9 1.00 23.0-25.0 >25.0 One unit increase	Matched (1:3) for sex, age, city, time and method of serum storage, and radiation exposure Adjusted for matching factors, hepatitis virus infection, alcohol consumption, smoking, coffee, diabetes, and radiation dose to the liver	1.31 (0.51-3.34) 1.24 (0.43-3.54) 2.51 (0.99-6.37) 4.57 (1.85-11.3) 1.12 (1.03-1.22)	Matched (1:3) for HBsAg and anti-HCV status was adjusted for.	

引用文献

肥満と肝がんとの関連に関するコホート研究 (Table II-1)

- (1) Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Matsumoto K, Saeki A, Yanagi K, Abiru S, Nakagawa Y, Shigeno M, Miyazoe S, Ichikawa T, Ishikawa H, Nakao K, Eguchi K. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003; 97: 3036-43.
- (2) Kuriyama S, Tsubono Y, Hozawa A, Shimazu T, Suzuki Y, Koizumi Y, Suzuki Y, Ohmori K, Nishino Y, Tsuji I. Obesity and risk of cancer in Japan. *Int J Cancer* 2005; 113: 148-57.
- (3) Khan MM, Saito S, Takagi S, Ohnishi H, Izumi H, Sakauchi F, Washio M, Sonoda T, Nagata Y, Asakura S, Kobayashi K, Mori M, Shimamoto K. Relationship between hepatocellular carcinoma and impaired glucose tolerance among Japanese. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 742-6.
- (4) Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, Kato M, Nakamura T, Higuchi K, Nishiguchi S, Kumada H, Ohashi Y. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2006; 35: 204-14.
- (5) Fujino Y. Anthropometry, development history and mortality in the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer (JACC). *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8 Suppl: 105-12.
- (6) Ohki T, Tateishi R, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, Yamashiki N, Yoshida H, Kanai F, Kato N, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 459-64.

肥満と肝がんとの関連に関する症例研究 (Table II-2)

- (1) Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Takahashi I, Chayama K. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese population: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 846-54.

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)

分担研究報告書

生活習慣改善による食道がん・肺がん予防法の開発に関する研究

研究分担者 松尾恵太郎 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 室長

研究要旨

わが国における食道がん、肺がんと喫煙・飲酒習慣の関連を検討した疫学的研究の文献検索を行い、野菜・果物摂取の影響を系統的に検討した。①食道がんに対しては、野菜・果物摂取のいずれもほぼ確実にリスクを低下させることができた。他がんにおいて野菜・果物摂取の影響に関する知見は不十分であるが、食道がん予防には有効であろうことが示された。②肺がんにおいては、野菜・果物摂取のいずれもデータが不十分であることが示された。

上記検討とは別に、食事習慣、運動習慣改善のための無作為割付による介入研究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。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。腰周囲長が長い、体脂肪率が高い、出産数が少ない者ほど、血清 estradiol 値が低い値を示した。Body Mass Index に関しては、高い者ほど血清 estradiol 値は高かったが有意な差ではなかった。血清 estron 値は、出産数のみと有意な関連を示し、出産数が多い者ほど低い値を示した。日本人集団における女性ホルモン濃度と肥満・生殖要因に関する記述は少なく、参考となるデータを得られた。

- I. わが国における食道がんと野菜・果物との関連に関する研究 を得ることを目的とした。

A. 研究目的

World Cancer Research Fund (WCRF)/ American Institute for Cancer Research (AICR)による、大規模なレビューにより、国際的には食道がんと野菜・果物摂取の関連はほぼ確実であると評価されている。一方、日本人に最適化された予防法を考える上で、日本人集団における系統的且つ定量的な検討が必要である。本研究では、食道がんと野菜・果物摂取との関連について、本邦で実施された分析疫学研究の結果をレビューし、食道がん予防のための基礎情報

B. 研究方法

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

抽出対象となった論文より、野菜・果物摂取に関する相対危険度ならびにその区間推定値を、症例

対照研究、コホート研究に分けて抽出した。

(倫理面での配慮)

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

C. 研究結果

1. 食道がんと野菜摂取との関連(表 I-1,2 S-13,14)

コホート研究が4研究、症例対照研究が6研究が抽出候補として挙がり、最終的に3コホート研究、5症例対照研究が抽出対象として選択された。3コホート研究のうち2研究で、何らかの野菜摂取によるリスク低下が報告された。関連の強さは、1研究で強く、残りは弱い関連であった。また5症例対照研究4研究において、有意な負の関連が認められた。関連を示した4研究のうち2研究は強い関連を、残る2つは中くらいの研究を示した。

2. 食道がんと果物摂取との関連(表 I-3,4 S-15,16)

コホート研究が2研究、症例対照研究が5研究が候補として抽出され、それらが全て解析対象として残った。2コホート研究が何れも、全ての果物摂取量に関して、関連性は弱いながらも一貫したリスク低下を認めた。また5症例対照研究において、全てにおいて、摂取頻度において負の相関が認められた。果物摂取との関連の強さは、5研究のうち2研究が強い関連、2研究で中くらいの関連、残りが弱い関連であった。

D, E. 考察および結論

日本人集団において、野菜摂取は食道がんリスクをほぼ確実に低下させることができることが、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。

野菜摂取も食道がんリスクをほぼ確実に低下させる因子であった。このことから、果物摂取も日本人の食道がんをほぼ確実に予防させる生活习惯であろうと結論できる。

II. わが国における肺臓がんと野菜・果物摂取との関連に関する研究

A. 研究目的

肺臓がんと野菜摂取との関連は、WCRF/AICRの報告では充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、示唆的ではあるが充分な知見がないと結論されている。現時点では、日本人集団における肺臓がんリスクに関する野菜・果物摂取の影響に関する系統的且つ定量的な検討は皆無である。本研究では、肺臓がんと野菜・果物摂取との関連について、本邦で実施された分析疫学研究の結果をレビューし、肺臓がん予防のための基礎情報を得ることを目的とした。

B. 研究方法

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

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

(倫理面での配慮)

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

C. 研究結果

1. 肺臓がんと野菜摂取との関連(表 II-1,2 S-17,18)

コホート研究が2研究、症例対照研究が3研究が候補に挙がり、それら全てが抽出対象として選択された。3つのコホート研究において、1研究のみにおいて、中くらいの関連の強さでリスクの低下が報告されているが、他の2研究では関連が認められていない。

い。一方症例対照研究では、1研究において中等度の関連でリスク低下を認め、もう1研究においても、弱い関連でリスク低下を認めた。あと的研究では関連は認めなかった。研究間で対象となる野菜摂取の評価が異なるため、統合的な値を得るには至らなかつた。

2. 膀胱がんと果物摂取との関連(表 II-3,4 S-19,20)

コホート研究が1研究、症例対照研究が2研究が抽出対象として選択された。コホート研究では、1日摂取量と膀胱がんリスクの間に関連を認めなかつた。1症例対照研究で、弱い負の相関が認められたものの、残りの症例対照研究では関連が認められなかつた。

D, E. 考察および結論

日本人集団において、野菜・果物摂取と膀胱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。

III. 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

A. 研究目的

欧米の疫学研究において閉経後血清女性ホルモン濃度は、乳がん、子宮体癌などのホルモン依存性腫瘍のリスクとの強い関連が知られる。また、閉経後の女性ホルモン濃度は、体重、Body Mass Index(BMI)などの身体特徴との関連が知られている。本検討では、閉経後女性の血清女性ホルモン濃度と、身体特徴などの因子との関連を横断的に検討する。

B. 研究方法

研究対象者は、愛知県がんセンターで実施された食事・運動習慣改善を目指した介入研究(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、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、両者を3ヶ月間)に参加した97名のうち、閉経後で、ホルモン剤の現在使用のない47名とした。介入前に、ベースライン時の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

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も有意な関連が認められた。出産数が有る、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つた。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つた。

D, E. 考察および結論

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、介入研究の参加者を対象に検討を行った。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つたことに関しては、別集団における検証が待たれる。

IV. 頻度の低いがんに対する予防要因・危険要因の影響を検討し、将来のがん予防につながる候補を探索する疫学研究研究

A. 研究目的

頻度の高いがんを対象とした予防要因・危険要因の評価が、頻度の低いがんと相反する可能性はある。本検討では、本邦において比較的頻度の少ないがん種を対象に、予防要因・危険要因を検討し、今後のがん予防方針を立てる上で基礎的な情報を構築することを目的とする。

B. 研究方法

愛知県がんセンター中央病院における初診患者を対象に、自記式生活習慣を実施した。愛知県がんセ

ンター院内がん登録ならびに、診療科データベース情報を元に、担がん者と非がん者の判別を行い、これら的情報を元に、各がん種に対して、症例対照研究のデータセットを作成、検討する。本報告では、甲状腺がんに関する検討を示す。2001年から2005年の間に上記研究に参加し大腸がんと診断された173症例ならびに、これと性・年齢を適合させた865名の非がん対照者を用い症例対照研究を実施した。検討対象項目を、欧米において既報のある身体計測指標とした。具体的な指標として、自記式質問票による身長、体重、20歳時体重、体表面積、20歳時体表面積、20歳時と現在の間の変化を用いた。自記式質問票によるこれらの指標と、診療録における実測値の比較検討も併せて行った。(文献2)。

(倫理面での配慮)

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

C. 研究結果

自記式質問票による身長、体重と実測値との間の相関は男性で0.90, 0.96、女性で0.98, 0.91と強い相関を示した。

現在体重、20歳時体重、身長が甲状腺がんリスクと正の相関を示した。体重、20歳時体重、身長の第1三分位に対する第3三分位の調整オッズ比は、2.46(95%信頼区間: 1.54-3.94)、2.69(1.71-4.25)、2.44(1.52-3.93)であった。同じく、体表面積、20歳時体表面積、現BMIも正の相関を示した。一方、これらの指標の20歳時と現在の変化に関して何ら関連を認めなかつた。

D, E. 考察および結論

本研究において観察された現体重、20歳時体重、

身長と甲状腺がんリスクの正の関係から、現在のみならず、人生の比較的早期における身体サイズが甲状腺がんリスクと関連していることが分かる。予防のみならず、発がん過程に示唆を与える結果と考えられる。

また、日本人集団における身体サイズの経年的な変化を考えると、今後甲状腺がんの罹患の動向に影響が認められる可能性が考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hosono S, Matsuo K et al. Reduced risk of endometrial cancer by alcohol drinking in Japanese. *Cancer Sci* 2008;99:1195-1201.
- 2) Suzuki T, Matsuo K et al. Anthropometric factors at age 20 years and risk of thyroid cancer. *Cancer Cause Control* 2008;19:1233-1242.
- 3) Suzuki T, Matsuo K et al. Alcohol drinking and one-carbon metabolism-related gene polymorphisms on pancreatic cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2742-2747.
- 4) Kidokoro K, Matsuo K et al. Association between CYP19A1 polymorphisms and sex hormones in postmenopausal Japanese women. *J Hum Genet* 2009;54:78-85.

2. 学会発表

(特になし)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し

表4-1 野菜摂取と食道がんとの関係に関するヨカルト研究（エビデンスストーリー）

References				Study population					Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
AUTHOR	Year	Last No.	Study period	Number of subjects for	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths	Category	Number of cases			
Kinjo Y et al.	1998	(2)	1965-1981 (17 yrs)	100,840 men 40-70 yrs	Population-based study in Japan: Egashira, Okayama, Hyogo, Osaka, Aichi, Miyagi	Death	440 men/women (Green/yellow vegetable 4-/week 1-3-/week 1-3/mo or less)		338 1.0 83 0.9 (0.6-1.1) 19 2.0 (1.2-3.1)		age, prefecture	
Sauvaget C et al.	2003	(3)	1980-1998 (18 yrs)	14,973 men 34-103 yrs mean 56 yrs	Subject of atomic survivor in Life-Span Study in Hiroshima/ Nagasaki	Death	80 men/women (Green/yellow vegetable 1-/week or less 2-4-/week daily/almost da)		33 1.0 31 0.86 (0.52-1.41) 16 0.89 (0.48-1.63)	p=0.635	age, sex, radiation dose city, BMI, smoking status alcohol habits, education level	
Yamaji et al.	2008	(4)	1995-2004 (9 yrs)	38,790 men 45-74 yrs	Population-based prospective cohort JPHC	Incidence	116 men Squamous cell carcinoma	Total vegetable Lowest Middle Highest	50 1.0 38 0.80 (0.52-1.23) 28 0.68 (0.42-1.10)	p=0.10	age, area, smoking and alcohol drinking	
							Pickled vegetable Lowest Middle Highest		29 1.0 38 0.12 (0.63-1.80) 49 1.20 (0.71-2.02)	p=0.47	age, area, smoking and alcohol drinking	
							Cruciferous vegetable Lowest Middle Highest		53 1.0 36 0.69 (0.45-1.06) 27 0.57 (0.35-0.92)	p=0.02	age, area, smoking Significant with and alcohol drink per 100g intake.	
							Green leafy vegetable Lowest Middle Highest		50 1.0 35 0.73 (0.47-1.13) 31 0.69 (0.43-1.09)	p=0.10	age, area, smoking and alcohol drinking	
							Yellow vegetable Lowest Middle Highest		41 1.0 49 1.29 (0.85-1.96) 26 0.84 (0.51-1.39)	p=0.64	age, area, smoking and alcohol drinking	

図1-2 胃癌既往歴と食生活との関連に関する調査研究（エビデンスデータ—2-N）

Author	Reference	Year	Last No.	Study name, prefecture, subjects age	Type and source Definition	Study subjects	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI) or p		p for trend	Confounding variables considered	Comment
										p				
Nakachi et al.	1988	(1)	1973-1985	Hospital-based municipality in Saitama Prefecture).	Cases: Those whose death certificates indicate esophageal cancer as cause of death. Controls: Those selected from Electoral Roll in the same area (no detail about cancer status was described).	343 (257 male and 86 female) and 86 female)	343 (257 male (age mean: 68.3 (age mean: male <6-/week male, 71.9) female female)	Raw vegetable <6-/week. ≥6 week	not described	Matched for age, sex and neighborhood No adjustment				
Sasaki R et al.	1990	(2)	1974-1979	Hospital-based (Three major hospitals in Nagoya and two hospitals in Wakayama)	Case: Those admitted in subject hospitals. Controls: Non-digestive tract cancer patients in the same hospitals.	201 (Nagoya: 91 male, 28 female, male, 57 female Cabbage Wakayama: 54 male, 28 female) male, 61 female.) Tomato (Age not described)	100 (Nagoya: 170 Vegetables (criteria not described male, 28 female, male, 57 female Cabbage Wakayama: 115 Tomato male, 28 female) male, 61 female.) Watermelon Lettuce Cucumber Brussels/royal fern <0.7 (0.4-1.0)	0.3 (0.1-0.5) 0.4 (0.2-0.7) 0.4 (0.2-0.6) 0.6 (0.4-0.9) 0.5 (0.2-0.9) 0.7 (0.4-1.0)	not described	Matched for age, sex, hospital time of admission. Adjusted for age.				
Harada T et al.	1994	(3)	1989-1991	Hospital-based (Seven hospitals as histologically confirmed Keio Univ., Iwate Medical College, under 85.	Cases: Males admitted to hospitals primary esophageal cancer age Kurume Univ. Chiba Univ., Natl Shikoku Cancer Ctr. Aichi Cancer Ctr., Tokyo Women's Medical College)	141 (age not described) (hospital not described) (Male only)	141 (age not described) (hospital not described) (90 with malign- 5-7/week ant neoplasms, 51 with benign diseases.) (Male only)	Green-vegetable <1/week 1-2/week 3-4/week 5-7/week <1/week 1-2/week 3-4/week 5-7/week	1.0 0.56 (0.14-2.24) 0.65 (0.17-2.41) 0.82 (0.20-3.09) 1.0 1.55 (0.56-4.33) 1.43 (0.53-3.84) 2.32 (0.70-7.61)	p=0.79 p=0.16	Age, sex and prefecture of residence Adjusted for alcohol consum- ption(&/week)			

Takezaki T et al. 2000 (4)	1988-1997	Hospital-based (Aichi Cancer Center Hospital) Cases: Males visited to the hospital as having esophageal cancer. Controls: Visited to the hospital but not having any cancer.	346 (age 40-79) 11,936 (age 40-79) (Male only) (Male only)	Raw vegetables Occasional or less 3-4 week Everyday	1.0 0.8 (0.8-1.1) 0.6 (0.4-0.7)	p<0.001
Yokoyama A et al. 2002 (5)	2000-2001	Hospital-based Cases: Histologically confirmed esophageal cancer cases within three years from registration (National Cancer Ctr. National Cancer Ctr., East, Municipal Hospital) Controls: Cancer free males visited two Tokyo Clinics for annual health check-up.	234 (age 40-79) 634 (age 40-79) Green yellow vegetable (all male) almost everyday 3-4d/week 1-2d/week 1-2/mo salcom	1.0 1.23 (0.71-2.15) 1.67 (0.92-3.04) 2.33 (0.86-6.31) 1.15 (0.14-9.67)	not described	Not matched Adjusted for age, season of visit, drinking [never, former, current: <1.5-/drink/d], 1.5-/drink/d] and smoking stat: [never, former, current <30 PY, current ≥30 PY].

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

References	Study population				Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend considered	Confounding variables considered	Comment
Author	Year	List No	Study period	Number of subjects for						
Sauvaget C et al. 2003 (1)	1980–1998 (18 yrs)	14,873 men 23,667 women 34–103 yrs mean 56 yrs	Subject of atomic survivor study Study in Hiroshima/ Nagasaki	Death	80 men/women	1/week or less 2–4/week daily/ almost da	33 1.0 31 0.91 (0.55–1.52) 16 0.57 (0.31–1.04)	p=0.0714	age, sex, radiation dose city, BMI, smoking status alcohol habits, education level	
Yamaji et al. 2008 (2)	1995–2004 (9 yrs)	38,790 men 45–74 yrs	Population-based prospective cohort JPHC	Incidence	116 men Squamous cell carcinoma	Total fruits Lowest Middle Highest	53 1.0 38 0.80 (0.52–1.23) 28 0.65 (0.39–1.08)	p=0.09	age, area, smoking and alcohol drinking	
					Citrus fruits Lowest Middle Highest		1.0 0.69 (0.45–1.06) 0.78 (0.48–1.25)	p=0.21	age, area, smoking and alcohol drinking	

表1-4. 果物摂取と食道がんとの関連に関するグレードコントロール研究(エビデンスデーターベース)

Author	References	Study time, prefecture, subjects age	Type and source	Definition	Study subjects:		Category	Number of controls	Relative risk (95%CI) or p	p for trend	Confounding variables considered
					Number of cases	Number of cases					
Nakachi et al.	1988 (1)	1973-1985	Population-based (Selected municipality in Saitama Prefecture).	Cases: Those whose death certificates indicate esophageal cancer as cause of death. Controls: Those selected from female Electoral Roll in the same area (no detail about cancer status was described).	343 (257 male and 86 female) and 86 (age mean: 68.3 male; 71.5 female).	343 (257 male and 86 female) Male <5-/week	Fruits	1.0 0.311 (0.216-0.448)	Matched for age, sex and neighborhood		
Sasaki R et al.	1990 (2)	1974-1979	Hospital-based (Three major hospitals in Nagoya and two hospitals in Wakayama)	Case: Those admitted in subject hospitals. Controls: Non-digestive tract cancer patients in the same hospitals.	91 (403(Nagoya); 170 described male, 28 female, male, 57 female, Plum male, 28 female) male, 61 female; Cherry male, 28 female; Strawberry (Age not described)	91 (403(Nagoya); 170 described male, 28 female, male, 57 female, Plum male, 28 female) male, 61 female; Cherry male, 28 female; Strawberry (Age not described)	Fruits (criteria not described)	0.5 (0.3-0.9) 0.6 (0.3-1.1) 0.5 (0.3-0.9) 0.6 (0.3-0.9)	Matched for age, sex, hospital and time of admission.		
Hanaka T et al.	1994 (3)	1989-1991	Hospital-based (Seven hospitals Keio Univ. Iwate as histologically confirmed Medical College, primary esophageal cancer age under 85. Kurume Univ., Chiba Univ. Natl Shikoku Cancer Ctr. Aichi Cancer Ctr. Tokyo Women's Medical College)	Cases: Males admitted to hospital not as histologically confirmed primary esophageal cancer age under 85. Controls: Males admitted to same hospitals with diseases other than lung cancer, laryngeal cancer, hepatocellular carcinoma, pulmonary emphysema, chronic pancreatitis.	141 (age not described) (hospital not described) (Male only) (90 with malign- 5-7/week 51 with benign diseases) (Male only)	141 (age not described) (hospital not described) (Male only) (90 with malign- 5-7/week 51 with benign diseases) (Male only)	Frequency <1/week 1-2/week 3-4/week	1.0 0.75 (0.27-2.12) 0.59 (0.21-1.69) 0.50 (0.18-1.39)	Matched for Age, sex and prefecture of residence Adjusted for alcohol consumption(g/week)	p=0.19	

Takezaki T et al. 2000	(4)	1988–1997	Hospital-based (Aichi Cancer Center Hospital) Cases: Males visited to the hospital as having esophageal cancer. Controls: Visited to the hospital but not having any cancer.	346 (age 40–79) 11,936 (age 40–79) (Male only) (Male only)	Frequency Occasional or less 3–4 week Everyday	1.0 0.7 (0.5–1.0) 0.7 (0.5–0.9)	p=0.011	Not matched. Adjusted for age, season of visit, drinking [never, former, current(<1.5-/drink/d, 1.5-/drink/d)], and smoking stat. [never, former, current <30 PY, current ≥30 PY].
Yokoyama A et al. 2002	(5)	2000–2001	Hospital-based (National Cancer Ctr, National Cancer Ctr, East, Kawasaki Municipal Hospital, National Osaka Hospital	Cases: Histologically confirmed 234 (age 40–79) 634 (age 40–79) Fruits frequency (all male) three years from registration (male). Controls: Cancer free males visited two Tokyo Clinics for annual health check-up.	almost everyday 3–4d/week 1–2d/week 1–2/mo selcom	1.0 1.44 (0.77–2.69) 1.90 (1.03–3.49) 3.35 (1.51–7.46) 1.29 (0.46–3.62)	not described Adjusted for ADH- , ALDH2, ADH3 genotypes, alcohol drinking [never/rare, light, moderate, heavy ex-drinker], strong alcohol and fruit	Net matched

表II-1. 野菜摂取と食事からんとの関連に関するコホート研究(エビデンスデータベース)

References	Author	Year	List No.	Study period	Number of subjects for	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend considered	Confounding variables		Comments
Hirayama T.		1990	(1)	1965–1981 (17 yrs)	122,261 men 142,857 women	Population-based ≥ 40 years old Okayama Hyogo Osaka Aichi Miyagi	Death	399 men	Daily Occasional Rare None	1.0 0.93 (0.74–1.17 described 0.86 (0.29–1.51) 2.03 (0.62–6.67)	not Age			Follow-up by death certificates, residential registry, 95% confidence intervals from 90% CI	
Saubaget C et al		2003	(2)	1980–1998 (18 yrs)	14,873 men 23,667 women	Subject of atomic survivor in Life-Span 34–103 yrs mean 56 yrs	Death Study in Hiroshima/ Nagasaki	177 men/women	Greens-yellow vegetable 1–week or less 2–4/week daily/almost daily	33 1.0 31 0.98 (0.68–1.36) 16 0.82 (0.54–1.24)	p=0.3641 age, sex, radiation dose city, BMI, smoking status alcohol habits, education level				

表1-2. 野菜摂取量とがんとの関係に関するゲートウェイ研究（エビデンスレビュー）

Author	Reference	Study name, prefecture, year, Last No.	Type and source subjects, no. subjects/no. subjects seen	Definition	Number of cases, Number of controls	Category	Relative risk (95%CI or 9)	p for trend	Confounding variables considered	Comments	
Mizuno S et al. 1992	(1)	1989-1990	Hospital-based Natl Cancer Ctr, Chiba Univ, Shinshu Univ, Cancer Inst Kobe Univ, Satsuma Cancer Ctr Nagasaki Univ	Cases: Those diagnosed as 124 (68 male, 56 female) (age range 40-79) (age range 40-79) radiographically or serologically. Controls: Age, sex and institution matched controls with benign disease	124 (68 male, 56 female) not every day every day Other vegetable not every day every day	Green-yellow vegetable frequency 1.00 1.20 (0.71-2.03) 1.00 0.71 (0.42-1.20)	not described and sex, institution Adjusted for age and sex				
Ohba et al. 1996	(2)	1987-1992	Hospital-based (Sapporo Medical University)	Cases: Those diagnosed as 123 (no info for sex. Mean age 64.4 yrs) pancreatic cancer pathologically (or clinically) Controls: Those randomly selected by phone matched for sex, age residence)	246 (no info. available for sex, and age) not daily daily	Green-yellow vegetable frequency 1.0 0.71 (0.46-1.08)	not described sex and residence only in text No adjustment				
Inoue M et al. 2003	(3)	1988-1999	Hospital-based (Aichi Cancer Center Hospital)	Cases: First visit outpatients diagnosed as having pancreatic cancer. Controls: First visit outpatients confirmed to not to have cancer	200 (122 male, 78 female) (age: male mean 60.2, range 30-84, female 32-82) female 61.1, 32-85 male 60.8, 30-89	Raw vegetable frequency (Both sex) less every day less every day (female) less every day	1.0 0.71 (0.51-0.99) 1.0 0.65 (0.42-1.01)	Age-sex matched. Adjusted for age, sex, family history described of pancreatic cancer past/pre-sent history of DM not described regular exercise, bowel habits, raw vegetable intake, and alcohol not described drinking.			

表II-3. 果物摂取と食道がんとの関連に関するコホート研究(エビデンスデーターベース)

References			Study population				Number among cases			Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered
Author	Year	List No	Study period	Number of subjects for analysis, sex	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths	Category				
Saubaget C et al	2003	(1)	1980–1998 (18 yrs)	14,873 man 23,667 women	Subject of atomic survivor in Life-Span Study in Hiroshima/ Nagasaki	Death	177 men/women 1-/week or less 2-/week daily/almost daily	Fruit consumption	33 1.0 31 1.09 (0.73–1.62) 16 0.81 (0.55–1.20)	p=0.2293 age, sex, radiation dose city, BMI, smoking status alcohol habits, education level		

表II-4. 果物摂取と胃癌がんとの関連に関するエビデンスデーターベース

References			Study subjects				Category			Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Author	Year	List No	Study time, prefecture, subjects age	Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls						
Mizuno S et al.	1992	(1)	1988–1990	Hospital-based Natl Cancer Ctrs. Chiba Univ., Shinshu Univ., Cancer Inst Kobe Univ., Satsuma Cancer Ctr Nagasaki Univ	Cases: Those diagnosed as pancreatic cancer pathologically or radiographically or serologically. Controls: Age, sex and institution matched controls with benign disease	124 (68 male, 56 female) (age range 40–79) (age range 40–79) every day	124 (68 male, 56 female) not every day	1.00 0.62 (0.37–1.04)	not described and sex, institution	Matched for Age,			
Ohba et al.	1996	(2)	1987–1992	Hospital-based (Sapporo Medical University)	Cases: Those diagnosed as pancreatic cancer pathologically or clinically Controls: Those randomly selected by phone matched for sex, age residence)	123 (no info for sex, Mean age 64.4 yrs)	available for sex, and age)	not daily daily	1.0 1.02 (0.66–1.56)	not described sex and residence	Matched for age	Description only in text.	No adjustment

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前立腺がん予防法の開発に関する研究

研究分担者 倉橋典絵 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 研究員

研究要旨

わが国における前立腺がんと生活習慣の関連を検討した疫学的研究の文献検索を行い、日本人における、乳製品、カルシウムおよび緑茶摂取と前立腺がんに関する分析疫学研究の知見を整理した。乳製品、カルシウムおよび緑茶摂取について、日本人を対象とした研究は少なく、関連を判定するには不十分であり、さらなる研究の必要性が示された。

A. 研究目的

2007年に刊行された世界がん研究基金と米国がん研究協会(WCRF/AICR)による、今までの疫学研究の結果をまとめた報告書によると、前立腺発がんに関連する要因としては、乳製品・カルシウム摂取が前立腺がんのリスクを上げ、リコペン・セレン・豆類などの摂取がリスク低下と関連することが示唆されている。ところが、日本人を対象とした生活習慣と前立腺がんの関連についての研究は少なく、また、乳製品・カルシウム摂取量は日本と欧米で異なっており、欧米での知見をそのまま日本人における前立腺がん予防の根拠として採用するのは困難である、と考えられる。また、WCRF/AICRでは関連は指摘されていない(Limited no conclusion)が、実験研究より緑茶の成分にがん予防効果が期待されている。アジア人における緑茶消費量は欧米人と比べて多いので、緑茶飲用と前立腺がんとの関連について、日本人の知見をまとめることは重要である。

昨年度までに、喫煙・飲酒・体格および食事関連要因として野菜・果物・大豆を取り上げ、前立腺がんリスクとの関連について、日本人を対象とした分析疫学研究のレビューをおこなった。今回、乳製品、カルシウム、緑茶の摂取量について、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

乳製品、カルシウムおよび緑茶摂取量と前立腺がんとの関連について、これまで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 PubMed、日本語文献は医学中央雑誌 Web 版を用いた。なお、ハワイを含む海外の日系人についての研究は対象外とした。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)、95%信頼区間をエビデンス・テーブルに整理した。さらに、それぞれのコホート研究もしくは症例対照研究の相対危険度(オッズ比)および統計学的検定の結果を検討の上、各研究結果の strength of evidence を strong ($\uparrow\uparrow\uparrow$ もしくは $\downarrow\downarrow\downarrow$ で表示、以下同様)、moderate ($\uparrow\uparrow$ もしくは $\downarrow\downarrow$)、weak (\uparrow もしくは \downarrow)、no association (NS) の4段階で評価を行ない、研究デザイン毎にサマリー・テーブルにまとめた。

(倫理面での配慮)

この研究は、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

乳製品についてはコホート研究2件、症例対照研究2件、カルシウム摂取についてはコホート研究1件、症例対照研究2件、緑茶についてはコホート研究3件、症例対照研究2件、が得られた。

1) 乳製品(表 I-1,2, S-21,22)

1つのコホート研究で、乳製品の摂取を4分位にわけたときの最小摂取群と比較して、最高摂取群で、相対危険度 1.63 と有意にリスクが中程度に上昇していた。同様に、牛乳、ヨーグルトについても、前立腺がんリスクと正の関連を認めた。一方、1つの症例対照研究で、牛乳の摂取を4分位にわけたときの最小摂取群と比較して、最高摂取群で、相対危険度 0.33 と統計学的に有意ではないが、リスクが中程度に低下していた。

2) カルシウム(表 I-3,4, S-23,24)

1つのコホート研究と2つの症例対照研究のいずれにおいても、カルシウム摂取と前立腺がんリスクに関連はみられなかった。

3) 緑茶(表 I-5,6, -25,26)

3つのコホート研究、2つの症例対照研究において、総じて前立腺がんリスクとの明確な関連は認めなかつたが、1つのコホート研究で、緑茶を1日1杯未満の人と比べて1日5杯以上飲む人の進行前立腺がんの相対危険度が 0.52 と有意にリスクが中程度に低下していた。

D. 考察

乳製品、カルシウムおよび緑茶摂取と前立腺がんについて日本人を対象にした研究をレビューしたところ、研究数は少なく、関連を判定するには不十分であった。

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。

緑茶については、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つたが、研究数が少なく関連を判定するには不十分であった。

E. 結論

日本人における乳製品、カルシウムおよび緑茶摂取と前立腺がんとの疫学的知見を整理した。乳製品、カルシウムおよび緑茶摂取についての日本人を対象とした研究は少なく、関連を判定するには不十分であり、さらなる研究の必要性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurahashi N, et al. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. Am J Epidemiol. 2008;167:71-7.
- 2) Takachi T, Kurahashi N, 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.
- 3) Kurahashi N, et al. Passive smoking and lung

- cancer in Japanese non-smoking women: a prospective study. *Int J Cancer*. 2008;122:653-7.
- 4) Kurahashi N, et al. Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:930-7.
- 5) Shimazu T, Kurahashi N, et al. Alcohol and risk of lung cancer among Japanese men: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Cancer Causes Control*. 2008;19:1095-102.
- 6) Inoue M, Kurahashi N, et al. Daily total physical activity level and premature death in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). *Ann Epidemiol*. 2008;18:522-30.
- 7) Yamaji T, Kurahashi N, et al. Fruit and vegetable consumption and squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan: the JPHC study. *Int J Cancer*. 2008;123:1935-40.
- 8) Kurahashi N, et al. Plasma isoflavones and subsequent risk of prostate cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center. *J Clin Oncol*. 2008;26:5923-9.
- 9) Kurahashi N, et al. Coffee, green tea, and caffeine consumption and subsequent risk of bladder cancer in relation to smoking status: a prospective study in Japan. *Cancer Sci*. 2008. [Epub ahead of print]
- 10) Kurahashi N, et al. Isoflavone consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma in a population-based prospective cohort of Japanese men and women. *Int J Cancer*. 2009;124:1644-9.
- 11) Kurahashi N, et al. Vegetable, fruit and antioxidant nutrient consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study in Japan. *Br J Cancer*. 2009;100:181-4.

2. 学会発表

- 1) 岩崎基、倉橋典絵他: 血中イソフラボン濃度と乳がん罹患との関連:厚生労働省研究班による多目的コホート研究より、がん予防大会2008福岡(第31回日本がん疫学研究会)、平成20年5月22-23日、福岡県
- 2) 倉橋典絵他: 乳製品、飽和脂肪酸、カルシウム摂取と前立腺がん罹患との関連、がん予防大会2008福岡(第31回日本がん疫学研究会)、平成20年5月22-23日、福岡県
- 3) 井上真奈美、倉橋典絵他: Daily total physical activity level and total cancer risk in men and women (JPHC Study)、第67回日本癌学会学術総会、平成20年10月28-30日、愛知県
- 4) 山地大樹、倉橋典絵他: Fruit and vegetable consumption and squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan: the JPHC study、第67回日本癌学会学術総会、平成20年10月28-30日、愛知県
- 5) 島津太一、倉橋典絵他: Alcohol and Risk of Lung Cancer among Japanese Men: the JPHC Study、第67回日本癌学会学術総会、平成20年10月28-30日、愛知県
- 6) 岩崎基、倉橋典絵他: 血中有機塩素系化合物濃度と乳がん罹患との関連:厚生労働省研究班による多目的コホート研究より、第19回日本疫学会学術総会、平成21年1月23-24日、石川県
- 7) 倉橋典絵他: 血中イソフラボン濃度と前立腺がん罹患リスクとの関連:厚生労働省研究班による多目的コホート研究より、第19回日本疫学会学術総会、平成21年1月23-24日、石川県
- 8) 高地リベカ、倉橋典絵他: 検診受診者における自己式半定量食物摂取頻度調査票による食品群・栄養素等摂取量推定の妥当性・再現性の検討、第19回日本疫学会学術総会、平成21年1月23-24日、石川県

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし