

☒ がんリスクチェック

01

02

03

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がん予防法の開発のためのプール解析へのデータ提供と研究結果

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

日本人におけるがん予防法のエビデンスを構築するため大規模コホート研究を実施し、そのデータをプール解析に提供した。本年度は、胃がん検診受診者では外向性傾向が高く非協調性が低いこと、魚摂取と大腸がん罹患リスクに関連性が認められないこと、緑茶を飲む頻度が高い人ほど血液腫瘍発症リスクや肝がん罹患リスクが低いことが明らかとなった。

研究協力者

菅原 由美 東北大学大学院医学系研究科
公衆衛生学分野 大学院生

A. 研究目的

これまでに、日本人を対象とした疫学研究から得られたエビデンスを収集・整理し、日本人ががんを予防するために行うべき最も効果的かつ効果的な生活習慣の提示を行ってきた。本研究は不足しているエビデンスを新たに構築するために、現行で行われている大規模コホート研究の結果をプール解析へ提供し、より確かなエビデンスの構築を行うことを目的とする。

B. 研究方法

プール解析に提供したコホート研究の概要を述べる。以下の2つのコホート研究のデータを用いて、本年度は4件の研究結果を報告した。

1) 大崎国保コホート研究

1994年10月から12月にかけて、宮城県の大崎保健所が管轄する14市町(当時)に居住

する、40歳から79歳の国民健康保険の加入者54,996人を対象に生活習慣や健康状態などに関する自己記入式アンケートを配布し、うち52,029人から有効回答を得ている(有効回答率は94.6%)。

2) 宮城県コホート研究

1990年6月から8月にかけて、宮城県内の14町村に居住する、40歳から64歳の男女51,921人を対象に生活習慣や健康状態に関する自己記入式アンケートを配布し、うち47,605人から有効回答を得ている(有効回答率は92%)。

(倫理面への配慮)

本研究は、対象者の同意に基づいて行われている。厚生労働省等「疫学研究に関する倫理指針」を遵守するとともに、個人情報の厳重な保護と対象者の人権尊重を最大限に行うべく、必要な措置を講じている。本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理審査委員会で承認されている。

C. 研究結果 (表1-表4)

1) 胃がん検診受診率とパーソナリティ

わが国の胃がん死亡率は依然として高い水準にある。その原因の1つとして胃がん検診受診率の低さが指摘されている。これまで、がん検診受診行動に影響する要因の一つとしてパーソナリティが注目され検討されてきたが、いまだ結論が得られていない。

本研究では、宮城県コホートの集団を対象として、パーソナリティと胃がん検診受診行動の関連を横断研究の手法により検討した。厚生労働省のガイドラインでは胃がん検診は年1回の受診が勧められている。そこで研究では、対象者を過去5年間で5回以上継続して胃がん検診を受診した者、4回以下の者の2群に分けて、パーソナリティとの関連性を比較した。パーソナリティに関する質問票Eysenck Personality Questionnaire-Revised (EPQ-R)は「外向性傾向」、「神経症傾向」、「非協調性」、「社会的望ましさ」の4つの下位尺度で構成されている。

本研究では、EPQ-Rの各下位尺度のスコアを対象者が均等になるように4分位に分け、最小4分位群を基準として多変量ロジスティック回帰分析にて「遵守者」のオッズ比を算出した。また、パーソナリティ以外の胃がん検診受診率に関連すると考えられる要因の影響を考慮して解析を行った。解析の結果、胃がん検診を継続して受診した者は、外向性傾向が高く、神経症傾向・非協調性が低いという関連が示された(表1)。一方で、対象者を過去5年間で1回以上受診した者、1回も受診しなかった者の2群に分け、パーソナリティとの関連性を比較した。その結果、胃がん検診を過去1回でも受診した者は、外向性傾向が高く、非協調性が低いという関連を示したが、神経症傾向との関連は示されなかった。以上から、胃がん検診受診率向上のためには、外向性傾向、非協

調性を考慮した受診勧奨が必要であると考えられた。

2) 魚摂取と大腸がん罹患リスク

これまで動物実験の結果から、魚に多く含まれるn-3系不飽和脂肪酸は大腸がんに予防的に働くことが知られていた。しかし、魚摂取と大腸がん罹患リスクについて研究した疫学研究の結果は一致していなかった。また先行研究の多くは、日本と比較して魚摂取量が少ない国からの報告であった。

本研究では、大崎国保コホートの集団を対象に日本の地域住民における魚摂取量と大腸がん罹患リスクの関連について研究した。ベースライン調査では魚に関する質問として「新鮮な魚介類」と「かまぼこ・ちくわ」の摂取頻度を尋ねている。この摂取頻度より魚摂取量を算出し、対象者を4分位に分類した。解析では、魚摂取量の最小4分位群を基準として、その他の群の大腸がん罹患の相対危険度を算出した。また、魚と大腸がんに関連すると考えられている要因の影響を考慮して解析を行った。解析の結果、最大4分位群の大腸がん罹患リスクは、男性で1.07、女性で0.96となり魚摂取と大腸がん罹患リスクに関連性は認められなかった。さらに、大腸がんを部位別(結腸、直腸)や病期別に分けて解析を行ったが、結果に大きな違いは認められなかった(表2)。

3) 緑茶摂取と血液腫瘍罹患リスク

これまでいくつかの動物研究や実験研究で、緑茶に含まれるカテキン等の成分が様々な血液腫瘍に対して抗腫瘍作用を持つことが示されてきた。しかし、緑茶の摂取と血液腫瘍の発症リスクを調査した疫学研究は症例対照研究が3件行われていただけで、コホート研究の結果はなかった。

本研究では、大崎国保コホートの集団を対

象に、緑茶摂取量と血液腫瘍発症リスクとの関連について研究した。この研究では、悪性リンパ腫や白血病などの様々な血液細胞の腫瘍をまとめて「血液腫瘍」とした。ベースライン調査では緑茶を飲む頻度に関する回答として「飲まない」「ときどき飲む」「1日に1～2杯」「1日に3～4杯」「1日5杯以上」の5つから選択してもらった。この緑茶摂取頻度の回答により、対象者を4つの群に分類した。解析では、緑茶を1日に1杯未満しか飲まない群に対し、その他の群の血液腫瘍発症の相対危険度をCox比例ハザードモデルにより算出した。また、緑茶摂取と血液腫瘍発症に関連すると考えられる要因の影響を考慮してデータの解析を行った。解析の結果、緑茶を飲む頻度を「1日1杯未満」と答えた群に対し、「1日1～2杯飲む」と答えた人で0.88、「1日3～4杯飲む」と答えた人で0.90、「1日5杯以上飲む」と答えた人で0.58となり、緑茶を1日5杯以上飲む群の血液腫瘍の発症リスクは4割程度低いことがわかった。さらに、血液腫瘍をリンパ性血液腫瘍と骨髄性血液腫瘍に分けて解析を行った。リンパ性血液腫瘍では同じような関連が認められたが、骨髄性腫瘍では緑茶を飲む量と血液腫瘍の発生リスクに有意な関連は認められなかった(表3)。

4) 緑茶摂取と肝がん罹患リスク

緑茶の肝がんに対する効果が細胞レベルや動物研究で数々報告されているが、疫学研究においてコホート研究は3件しか行われていなかった。

本研究では、大崎国保コホートの集団を対象に緑茶摂取量と肝臓がん罹患リスクの関連について研究した。ベースライン調査では緑茶を飲む頻度に関する回答として「飲まない」「ときどき飲む」「1日に1～2杯」「1日に3～4

杯」「1日5杯以上」の5つから回答を選択してもらった。この緑茶摂取頻度の回答により、対象者を4つの群に分類した。解析では、緑茶を1日に1杯未満しか飲まない群を基準として、その他の群の肝がん罹患の相対危険度をCox比例ハザードモデルにより算出した。また、緑茶摂取と肝がん罹患リスクに関連すると考えられる要因の影響を考慮して解析を行った。解析の結果、緑茶を飲む頻度を「1日1杯未満」と答えた群に対し、「1日1～2杯飲む」と答えた人で0.78、「1日3～4杯飲む」と答えた人で0.98、「1日5杯以上飲む」と答えた人で0.58となり緑茶を飲む頻度が高い人ほど肝がん罹患リスクが低いことが認められた。また、結果は男性と女性に分けて解析しても同様の傾向を示した(表4)。

D. 考察

本研究の特徴としては、地域住民を対象にした大規模コホート集団の結果であり、質問票への回答率が高いため、選択バイアスが低いことがあげられる。また、解析に使用した質問票は妥当性が得られたものを使用し、それぞれの研究において、曝露と結果の関連に影響を与えると考えられる要因を考慮して解析を行っているため、結果の信頼度は高い。

一方、本研究で考慮すべき点としては、胃がん受診率の回答や魚、緑茶の摂取頻度の回答は自己回答であり、1度だけの調査によるものであることや、胃がん受診とパーソナリティの研究は、横断研究であるため、時間的な前後関係は不明であることがあげられる。さらに、大崎国保コホート研究の対象者で、国民健康保険からの脱退者は追跡できていない。

今後の研究として、栄養素・食品群・食パターンなどと子宮・卵巣などのがんについてエビ

デンスの整理・総括を行い、子宮・卵巣がんの予防につながる生活習慣を提示する。さらに継続して、大崎国保コホート、宮城県コホートのデータをプール解析に提供することで、子宮・卵巣がんリスク要因の軽減をめざした生活習慣改善法を開発する予定である。

E. 結論

胃がん検診受診者では外向性傾向が高く非協調性が低いこと、魚摂取と大腸がん罹患リスクに関連性が認められないこと、緑茶を飲む頻度が高い人ほど血液腫瘍発症リスクや肝がん罹患リスクが低いことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arai S, Tsuji I, et al. Personality and Gastric Cancers Screening Attendance: A Cross-Sectional Analysis from the Miyagi Cohort Study. J Epidemiol 2009; 19: 34-40.
- 2) Sugawara Y, Tsuji I, et al. Fish consumption and the risk of colorectal cancer: the Ohsaki Cohort Study. Br J Cancer 2009; 10: 849-54.
- 3) Naganuma T, Tsuji I, et al. Green Tea Consumption and Hematologic malignancies in Japan: The Ohsaki Study. Am J Epidemiol 2009; 170: 730-38.
- 4) Ui A, Tsuji I, et al. Green tea consumption and the risk of liver cancer in Japan: the

Ohsaki Cohort Study. Cancer Causes Control 2009;20: 1939-45.

2. 学会発表

- 1) 宇井 あかね、辻 一郎、他：緑茶摂取と肝がん罹患に関する前向きコホート研究。国際疫学会西太平洋地域学術会議兼第20回日本疫学会学術総会、平成22年1月9-10日、埼玉県

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 胃がん検診受診率とパーソナリティの関連: 宮城県コホート研究

Personality subscale	Category*				Trend P-value†
	1 (reference)	2	3	4	
Extraversion	≤3	4-5	6-8	≥9	
No. of screened patients/no. of participant	1571/6322	1310/4800	1726/6077	1386/4712	
Age- and sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	1.10 (1.01-1.21)	1.15 (1.06-1.25)	1.22 (1.12-1.33)	<0.001
Multivariate adjusted OR (95% CI)‡	1.00	1.10 (1.01-1.20)	1.16 (1.07-1.26)	1.21 (1.11-1.32)	<0.001
Neuroticism	≤3	4-5	6-7	≥8	
No. of screened patients/no. of participant	1921/6635	1303/4788	1219/4523	1550/5965	
Age- and sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	0.93 (0.86-1.02)	0.94 (0.86-1.02)	0.91 (0.84-0.98)	0.015
Multivariate adjusted OR (95% CI)‡	1.00	0.94 (0.87-1.03)	0.95 (0.87-1.04)	0.92 (0.85-1.00)	0.047
Psychoticism	≤2	3	4	≥5	
No. of screened patients/no. of participant	2133/7308	1487/5368	1147/4280	1226/4955	
Age- and sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	0.92 (0.85-0.99)	0.89 (0.81-0.97)	0.79 (0.73-0.87)	<0.001
Multivariate adjusted OR (95% CI)‡	1.00	0.93 (0.86-1.01)	0.91 (0.83-0.99)	0.84 (0.77-0.92)	<0.001
Lie	≤5	6-7	8-9	≥10	
No. of screened patients/no. of participant	1284/5206	1432/5543	1871/6669	1406/4493	
Age- and sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	0.97 (0.89-1.06)	0.99 (0.90-1.08)	1.02 (0.92-1.12)	0.49
Multivariate adjusted OR (95% CI)‡	1.00	0.98 (0.90-1.07)	1.00 (0.91-1.09)	1.03 (0.94-1.14)	0.32

*Each personality subscale (scored on a scale of 0-12) was divided into 4 categories of approximately equal size on the basis of the score for the population. Consequently, different personality subscales have different cut-off scores.

†Trend P-value was calculated by treating personality subscales as continuous variables.

‡Adjusted for age, sex, lifestyle variables including cigarette smoking (current smokers, ex-smokers, or never smokers), alcohol drinking (current drinkers, ex-drinkers, or never drinkers), body mass index (<18.5, 18.5-24.9, or ≥25.0), and hours of walking per day (more than 1 hour, 0.5-1 hour, or less than 0.5 hours), family history of cancer (presence or absence), past histories including stroke, hypertension, myocardial infarction, renal diseases, liver diseases, gallstone diseases, diabetes mellitus, and tuberculosis (presence or absence), and socioeconomic variables including education level (in school until age 15 years or less, 16-18 years, 19 years or high), marital status (married, separated/divorced/widowed, or single). All odds ratios (ORs) are shown with 95% confidence intervals (CIs) in parentheses.

表2. 魚摂取と大腸がん罹患リスクの関連: 大崎国保コホート研究

	g/day	Quartile of total fish consumption				P-trend*
		1 (low) 0-26.2	2 26.3-53.3	3 53.4-96.3	4 (high) ≥96.4	
Men						
Colorectal Cancer						
Person-years of follow-up	39,264	43,517	25,922	37,065		
Number of cases	90	112	74	103		
Age-adjusted HR (95% CI)	1.00 (reference)	1.06 (0.81-1.40)	1.12 (0.83-1.53)	1.09 (0.82-1.44)		0.36
Multivariable HR† (95% CI)	1.00 (reference)	1.04 (0.79-1.39)	1.11 (0.81-1.53)	1.07 (0.78-1.46)		0.43
Colon Cancer						
Person-years of follow-up	39,362	43,662	26,024	37,180		
Number of cases	55	64	42	68		
Age-adjusted HR (95% CI)	1.00 (reference)	0.98 (0.69-1.41)	1.03 (0.69-1.54)	1.16 (0.82-1.66)		0.17
Multivariable HR† (95% CI)	1.00 (reference)	0.95 (0.66-1.38)	0.99 (0.65-1.50)	1.11 (0.75-1.64)		0.27
Rectal Cancer						
Person-years of follow-up	39,427	43,703	26,033	37,267		
Number of cases	38	50	35	40		
Age-adjusted HR (95% CI)	1.00 (reference)	1.14 (0.74-1.73)	1.29 (0.81-2.04)	1.02 (0.66-1.60)		0.94
Multivariable HR† (95% CI)	1.00 (reference)	1.12 (0.73-1.73)	1.28 (0.80-2.06)	0.99 (0.61-1.61)		0.95
Women						
Colorectal Cancer						
Person-years of follow-up	36,160	48,673	28,195	47,098		
Number of cases	38	61	37	51		
Age-adjusted HR (95% CI)	1.00 (reference)	1.21 (0.81-1.82)	1.22 (0.77-1.91)	1.00 (0.66-1.53)		0.87
Multivariable HR† (95% CI)	1.00 (reference)	1.19 (0.79-1.81)	1.17 (0.73-1.88)	0.96 (0.61-1.53)		0.69
Colon Cancer						
Person-years of follow-up	36,185	48,766	28,219	47,166		
Number of cases	24	38	25	31		
Age-adjusted HR (95% CI)	1.00 (reference)	1.20 (0.72-2.00)	1.30 (0.74-2.27)	0.96 (0.57-1.64)		0.83
Multivariable HR† (95% CI)	1.00 (reference)	1.19 (0.71-2.00)	1.25 (0.70-2.24)	0.95 (0.53-1.71)		0.75
Rectal Cancer						
Person-years of follow-up	36,217	48,788	28,282	47,178		
Number of cases	16	23	12	22		
Age-adjusted HR (95% CI)	1.00 (reference)	1.08 (0.57-2.03)	0.95 (0.45-2.00)	1.04 (0.56-1.98)		1.00
Multivariable HR† (95% CI)	1.00 (reference)	1.04 (0.54-2.00)	0.91 (0.42-1.98)	0.96 (0.47-1.96)		0.80

* P-trend values were calculated using fish consumption per day as continuous variable.

† Multivariate HR was adjusted for age (continuous variable), body mass index in kg/m² (<18.5, 18.5-24.9, or ≥25.0), family history of cancer (yes or no), history of stroke (yes or no), history of hypertension (yes or no), history of myocardial infarction (yes or no), and history of diabetes mellitus (yes or no), education (junior high school or less, high school, or college/university or higher), marital status (married, or unmarried), job status (employed, or unemployed), smoking status (never smoked, smoked in the past, currently smoking <20 cigarettes/day, or currently smoking ≥20 cigarettes/day), alcohol consumption (never drank alcohol, drank in the past, or currently drinking), time spent walking (≤0.5 hour/day, 0.5-1.0 hour/day, or ≥1 hour/day), total calorie intake (continuous variable, kcal/day), meat consumption (continuous variable, g/day), vegetable consumption (continuous variable, g/day), fruit consumption (continuous variable, g/day).

表3. 緑茶摂取と血液腫瘍発症リスクの関連: 大崎国保コホート研究

	Green Tea Consumption, Cups/Day				P for Trend ^a
	<1 (n = 5 11,093) ^b	1-2 (n = 5 9,046)	3-4 (n = 5 9,054)	≥5 (n = 5 12,568)	
All hematologic malignancies					
No. of person-years	85,080	70,127	71,075	99,730	
No. of cases (n = 157)	46	34	39	38	
Age- and sex-adjusted hazard ratio (95%CI)	1.00	0.88 (0.57-1.38)	0.93 (0.61-1.43)	0.62 (0.40-0.95)	0.04
Multivariate-adjusted hazard ratio (95%CI) ^c	1.00	0.88 (0.57-1.38)	0.90 (0.59-1.39)	0.58 (0.37-0.89)	0.02
Lymphoid neoplasms					
No. of person-years	85,100	70,143	71,099	99,759	
No. of cases (n = 119)	34	29	30	26	
Age- and sex-adjusted hazard ratio (95%CI)	1.00	1.02 (0.62-1.67)	0.97 (0.59-1.58)	0.57 (0.34-0.96)	0.03
Multivariate-adjusted hazard ratio (95%CI)	1.00	1.00 (0.61-1.65)	0.92 (0.56-1.52)	0.52 (0.31-0.87)	0.01
Myeloid neoplasms					
No. of person-years	85,151	70,205	71,180	99,773	
No. of cases (n = 36)	11	5	9	11	
Age- and sex-adjusted hazard ratio (95%CI)	1.00	0.54 (0.19-1.56)	0.89 (0.37-2.15)	0.74 (0.32-1.71)	0.67
Multivariate-adjusted hazard ratio (95%CI)	1.00	0.57 (0.20-1.64)	0.91 (0.37-2.23)	0.76 (0.32-1.78)	0.70

a: P values for trend were calculated by treating the green tea consumption categories as an ordinal variable and as 2-sided.

b: Less than 1 cup/day was chosen as the reference group.

c: Adjusted for age (continuous variable, years), sex, educational level (<high school, high school, ≥college), cigarette smoking (never smoked, former smoker, current smoker of <20 cigarettes/day, current smoker of ≥20 cigarettes/day), alcohol drinking (never drank, former drinker, current drinker of <45.6 g ethanol/day, current drinker of 45.6 g ethanol/day), fish consumption (2 times/week, 3-4 times/week, every day), and soybean products consumption (2 times/week, 3-4 times/week, every day).

表4. 緑茶摂取と肝がん罹患リスクの関連:大崎国保コホート研究

	Green tea consumption (cups/day)				p value for trend
	<1	1-2	3-4	≥5	
Total participants					
No. of cases of liver cancer	72	47	66	62	
Person-years	85,023	70,163	71,076	99,685	
Age, sex-adjusted HR (95% CI)	1.00 (reference)	0.80 (0.55-1.15)	1.04 (0.74-1.45)	0.67 (0.47-0.94)	0.06
Multivariate HR (95% CI)	1.00 (reference)	0.78 (0.54-1.12)	0.98 (0.69-1.37)	0.58 (0.41-0.83)	0.009
Men					
No. of cases of liver cancer	49	32	44	39	
Person-years	46,796	34,846	31,312	41,299	
Age, sex-adjusted HR (95% CI)	1.00 (reference)	0.86 (0.55-1.34)	1.17 (0.78-1.76)	0.73 (0.48-1.12)	0.33
Multivariate HR (95% CI)	1.00 (reference)	0.83 (0.53-1.30)	1.11 (0.73-1.68)	0.63 (0.41-0.98)	0.11
Women					
No. of cases of liver cancer	23	15	22	23	
Person-years	38,227	35,316	39,764	58,387	
Age, sex-adjusted HR (95% CI)	1.00 (reference)	0.66 (0.35-1.27)	0.81 (0.45-1.45)	0.55 (0.31-0.98)	0.07
Multivariate HR (95% CI)	1.00 (reference)	0.68 (0.35-1.31)	0.79 (0.44-1.44)	0.50 (0.27-0.90)	0.04

Multivariate HRs were adjusted for age (in years), sex (when calculating total participants), alcohol consumption [never, former, current (<45.6 g ethanol/day, ≥45.6 g ethanol/day)], smoking status [never, former, current (1-19 cigarettes/day, ≥20 cigarettes/day)], coffee consumption (<1 cup/day, ≥1 cup/day), vegetable consumption (g), dairy products consumption (g), fruit consumption (g), fish consumption (g), soybean consumption (g).

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

日本人におけるイソフラボン・ビタミン・カロテノイド・葉酸・食パターンと大腸がんに関する疫学研究の知見を整理した。予防効果を示唆するデータが提示されているものの、研究数が少なく、また研究間で一貫した関連はみられなかった。判定をおこなったイソフラボン・ビタミン・カロテノイドについては、いずれも「データ不十分 (insufficient)」に分類した。これらの食要因に関し、日本人における疫学的知見のさらなる集積が求められる。

内臓脂肪蓄積と大腸腫瘍との関連を明らかにするため、腹部 CT 検査を受けた人を対象に症例対照研究を実施した。内臓脂肪面積が大きい群において大腸がんのオッズ比が統計的に有意に上昇していた。大腸発がん過程における内臓脂肪の関与を支持する直接的なエビデンスを提供した。

I. 日本人におけるイソフラボン・ビタミン・カロテノイド・葉酸・食パターン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。

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、多くの生活習慣要因について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が、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進める上で有用であろう。今年度は、イソフラボン・ビタミン・カロテノイド・葉酸・食パターン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

イソフラボン・ビタミン・カロテノイド・葉酸・食パターン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。論文の引用文献や、他の分担研究者からの情

報も収集した。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もとづいており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1) イソフラボン(表 I-1, 付表 S-3)

コホート研究 2 件を確認した。症例対照研究はなかった。コホート研究では、1 つの研究ではイソフラボンとの明確な関連は認めなかったものの、女性において、大豆製品との予防的関連を認めた。もう1つの研究では、男性の近位結腸において摂取量が最も少ない群に比べて最も多い群と2番目に多い群で統計的に有意なリスクの低下がみられた。その他の部位、および女性では関連を認めなかった。

2) ビタミン・カロテノイド(表 I-2~3, 付表 S-4~5)

コホート研究 2 件、症例対照研究 1 件を確認した。Wakai らは、コホート内症例対照研究(コホート研究に分類)で、ベースライン時の血中濃度とその後の大腸がんり患との関連を検討した。その結果、レチノールと統計的に有意な予防的関連を認めた(Q3 vs Q1 [Qは3分位]: オッズ比 0.29; 傾向性 $p=0.01$)。有意ではないものの、リコペンについても血中濃度が高いとリスクが低下する傾向を認めた(Q3 vs Q1: オッズ比 0.48)。Ito らは 3000 名余りのコホートを平均 10 年追跡し、21 例の大腸がん死を同定した。ベースライン時の血中のカロテノイドを測定し、大腸がん死との関連を検討したところ、全カロテン、 α カロテン、 β カロテン、リコペンについては、最も多い群 Q3 におけるリスクが統計的に有意に低下していた。

Wakai らは病院内における症例対照研究にて食事摂取との関連を調べた。カロテンの高摂取が女性の直腸において、またビタミン E の高摂取が女性の結腸において、それぞれ統計的に有意なリスク低下と関連していた。

3) 葉酸(表 I-4~5, 付表 S-6, S-7)

コホート研究 2 件と、症例対照研究 2 件があった。コホート研究はどちらも厚生労働省研究班からの報告で、ひとつは食事摂取、もうひとつは血中濃度との関連を分析している。後者はコホート内症例対照研究である。いずれの分析でも、葉酸と大腸がんとの予防的な関連は認められなかった。ただし、食事摂取との関連を調べた研究では、男性の飲酒者において、同じ B 群ビタミンのうちビタミン B6 の高摂取が大腸がんのリスク低下と関連していた。

症例対照研究の結果は一致しておらず、長野で行われた研究(対照は検診受診者)では関連を認めていないもの、名古屋での研究(対照は外来患者)では、女性において葉酸高摂取群におけるオッズ比の有意な低下を認めた(Q4 vs Q1: オッズ比 0.52)。

4) 食事パターン(表 I-6)

コホート研究を1件確認した。女性において、伝統的食事パターンが結腸がんのリスク増大と、また、洋風食事パターンが結腸がん(特に遠位部)のリスク増大と関連していた。一方、健康食パターンは大腸がんとの有意な関連を認めなかった。男性においては、いずれの食事パターンも大腸がんリスクとは関連していなかった。

D, E. 考察および結論

今回、レビューした食要因はいずれも報告数が限られており、判定をするに足る十分なデータがそろっていないかった。このため、日本人におけるイソフラボ

ン・ビタミン・カロテノイドと大腸がんに関する疫学的証拠のレベルは、データ不十分と判定した。葉酸と食パターンについてはエビデンス・テーブルを作成するにとどめた。

II. 内臓脂肪蓄積と大腸発がんとの関連

A. 研究目的

肥満が大腸がんのリスクを高めることは「確実」と判定されている。腹部肥満は大腸の発がんを促進すると考えられているが、このことに関する直接的な証拠が必要である。本研究は早期大腸腫瘍と内臓脂肪面積およびインスリン抵抗性との関連を調べた。

B. 研究方法

対象は日立健康管理センターの総合健康診断受診者である。2004年4月から2007年3月の3年間に、大腸がんスクリーニング検査を受け、かつ腹部CT検査を受診した人のうち、108名に早期の大腸腫瘍病変を認め、うち22名が早期大腸がんであった。各症例に対し3名の対照を、がん検診陰性者の中からマッチさせて無作為に選出した。条件つきロジスティック解析により、肥満の測定値やインスリン抵抗性の指標と大腸腫瘍との関連を分析した。

C, D. 研究結果及び考察

内臓脂肪面積(3分位)の最小群から最大群にかけての大腸がんのオッズは、順に1(対照), 2.17(0.45-10.46), 5.92(1.22-28.65)であった(傾向性 $p=0.02$)。インスリン抵抗性の指標、特に空腹時血糖も大腸がんのリスクと正の関連を認めた。一方、大腸

腺腫については関連を認めなかった。

内臓脂肪からは様々な生理活性物質を分泌することが知られており、内臓における脂肪蓄積、あるいはそれによって引き起こされるインスリン抵抗性が大腸がん化に関与していることが疑われている。今回の研究結果は、そのことを支持する知見である。

E. 結論

内臓脂肪蓄積およびインスリン抵抗性は大腸における早期がんの形成を促進することが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto S, Mizoue T, et al. Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia. *Diabetes Care* 2010; 33:184-89.
- 2) Hori A, Mizoue T, et al. Serum ferritin as a predictor of oxidative DNA damage in health men and women. *Cancer Sci* 2010; 101:517-22.

2. 学会発表

- 1) Hori A, Mizoue T, et al. Serum ferritin as a predictor of oxidative DNA damage in health men and women. The joint meeting of the International Epidemiological Association Western Pacific Region and the Japan Epidemiological Association. Saitama, July 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表I-1(1/2)

表I-1. イソフラボン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		Event followed	Number of incident cases or deaths	Category	Number of cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Incidence								
Oba et al. 2007 (1)	1992-2000	29 051 (13 394 men, 16 327 women)	Residents in Takayama city	Incidence	Colon 114 men	Isoflavones	Q1	29	1.00	0.12	Age, height, alcohol intake, smoki 9 soy products and dishes status, BMI, physical exercise, coffee intake, and use of hormone replace ment therapy (women only)	containing soy products as ingredients were used for the intake estimation.
				Q2	36		1.24 (0.75-2.06)					
				Q3	46		1.47 (0.90-2.40)					
Akhter et al. 2008 (2)	1995-2004 (7.6-year follow-up)	83 063 (39 069 men, 43 994 women) Age: 45 to 75 yr	JPHC study (cohort I : 5 prefectures, cohort II : 6 prefectures), residential registry	Incidence	Colorectum 528 men 358 women	Isoflavones	Q1	116	1.00	0.44	Age, study area, history of BMI, physical activity, smoking, alcohol drinking, intakes of D, dairy products, meat, fruit, and fish. Menopausal status was also adjusted for women.	9 soy products and dishes containing soy products as ingredients were used for the intake estimation.
				Q2	141		1.06 (0.82-1.36)					
				Q3	140		0.98 (0.75-1.28)					
				Q4	131		0.89 (0.67-1.17)					
				Q1	78		1.00					
				Q2	77		0.88 (0.64-1.21)					
				Q3	97		1.02 (0.74-1.40)					
				Q4	106		1.07 (0.78-1.47)					
				Colon	350 men		Q1	83	1.00			
				Proximal colon 145 men	Q2		95	0.97 (0.72-1.31)				
					Q3		89	0.85 (0.62-1.17)				
					Q4		83	0.76 (0.55-1.07)				
Q1	54	1.00										
146 women	Q2	56	0.89 (0.61-1.31)									
	Q3	67	0.96 (0.66-1.40)									
	Q4	82	1.11 (0.77-1.61)									
	Q1	38	1.00									
Proximal colon 145 men	Q2	41	0.79 (0.50-1.25)									
	Q3	30	0.49 (0.29-0.81)									
	Q4	36	0.55 (0.33-0.92)									
	Q1	26	1.00									
146 women	Q2	36	1.15 (0.69-1.91)									
	Q3	42	1.18 (0.71-1.97)									
	Q4	42	1.10 (0.65-1.85)									
	Q1	42	1.10 (0.65-1.85)									

表I-1 (2/2)

Distal colon 189 men	Q1	42	1.00	
	Q2	51	1.15 (0.76-1.75)	
	Q3	53	1.21 (0.78-1.86)	
	Q4	43	0.98 (0.61-1.57)	0.95
97 women	Q1	23	1.00	
	Q2	19	0.70 (0.38-1.30)	
	Q3	23	0.76 (0.41-1.39)	
	Q4	32	1.02 (0.57-1.84)	0.76
Rectum 178 men	Q1	33	1.00	
	Q2	46	1.28 (0.81-2.02)	
	Q3	51	1.34 (0.84-2.13)	
	Q4	48	1.17 (0.72-1.91)	0.61
99 women	Q1	24	1.00	
	Q2	21	0.85 (0.46-1.54)	
	Q3	30	1.21 (0.68-2.15)	
	Q4	24	0.97 (0.52-1.79)	0.79

表I-2. カロテノイド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)

表I-2(1/3)

References Author	Study period	Study population		Category	Number of incident cases or deaths		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	Number of incident cases or deaths									
Wakai et al. 2005 (1)	1988-2002 (7.9 y mean follow-up)	116 cases (M: 54, JACC study (24 study areas), where cancer registry data were available Nested case-control study among 23 454 men and women	F: 62 and 298 controls (M: 141, F: 157)	Incidence Colorectum	54 men	62 women	24	1.00		Two or three controls were matched on sex, age and participating institution	Nested case-control study Serum samples were measured				
												Retinol			
												Q1	14	0.56 (0.20-1.52)	
												Q2	16	0.31 (0.07-1.34)	0.099
												Q3	22	1.00	
												Q1	21	0.87 (0.33-2.27)	
												Q2	19	0.49 (0.10-2.43)	0.44
												Q3	15	1.00	
												β / γ -	21	2.07 (0.67-6.36)	
												Q1	18	1.85 (0.50-6.87)	0.41
												Q2	16	1.00	
												Q3	26	1.85 (0.76-4.47)	
												Q1	20	1.58 (0.54-4.61)	0.34
												Q2	23	1.00	
												Q3	12	0.23 (0.07-0.80)	
												Q1	19	0.29 (0.07-1.17)	0.098
												Q2	22	1.00	
												Q3	18	0.71 (0.23-2.21)	
												Q1	22	0.70 (0.20-2.46)	0.62
												Q2	22	1.00	
												Q3	16	0.66 (0.23-1.89)	
												Q1	16	0.48 (0.17-1.39)	0.18
												Q2	21	1.00	
Q3	12	0.81 (0.29-2.28)													
Q1	29	1.96 (0.72-5.28)	0.15												
Q2	21	1.00													
Q3	17	0.48 (0.17-1.33)													
Q1	16	0.36 (0.11-1.16)	0.089												
Q2	16	1.00													
Q3	23	1.54 (0.56-4.22)													
Q1	23	1.83 (0.62-5.35)	0.28												
Q2	17	1.00													
Q3	20	1.02 (0.34-3.03)													
Q1	17	0.95 (0.28-3.23)	0.93												
Q2	26	1.00													
Q3	16	0.43 (0.15-1.22)													
Q1	20	0.50 (0.18-1.44)	0.24												

表I-2(2/3)

54 men	Lycopene		20	1.00		
	Q1		17	0.77 (0.28-2.16)		
	Q2		17	0.57 (0.19-1.71)	0.32	
62 women	Q3		23	1.00		
	Q1		16	0.71 (0.27-1.88)		
	Q2		23	1.12 (0.32-3.95)	0.93	
	Q3					
	Q1					
54 men	α -carotene		16	1.00		
	Q1		24	1.10 (0.41-2.93)		
	Q2		14	0.73 (0.24-2.20)	0.54	
62 women	Q3		17	1.00		
	Q1		14	1.36 (0.38-4.87)		
	Q2		31	4.72 (1.29-17.3)	0.007	
	Q3					
	Q1					
54 men	β -carotene		21	1.00		
	Q1		20	0.69 (0.25-1.90)		
	Q2		13	0.39 (0.12-1.23)	0.10	
62 women	Q3		20	1.00		
	Q1		8	0.24 (0.06-0.89)		
	Q2		34	2.00 (0.70-5.73)	0.040	
	Q3					
	Q1					
54 men	Total carotenes		25	1.00		
	Q1		15	0.28 (0.08-1.02)		
	Q2		14	0.40 (0.14-1.17)	0.10	
62 women	Q3		21	1.00		
	Q1		14	0.59 (0.21-1.71)		
	Q2		27	1.96 (0.61-6.34)	0.21	
	Q3					
	Q1					
54 men	Total xanthophylls		22	1.00		
	Q1		15	0.50 (0.17-1.50)		
	Q2		17	0.60 (0.21-1.69)	0.34	
62 women	Q3		21	1.00		
	Q1		12	0.68 (0.24-1.92)		
	Q2		29	2.01 (0.71-5.68)	0.14	
	Q3					
	Q1					
54 men	Provitamin A		19	1.00		
	Q1		22	1.07 (0.36-3.18)		
	Q2		13	0.46 (0.14-1.55)	0.20	
62 women	Q3		18	1.00		
	Q1		15	0.98 (0.33-2.88)		
	Q2		29	1.98 (0.68-5.71)	0.12	
	Q3					
	Q1					
54 men	Total carotenoids		28	1.00		
	Q1		10	0.19 (0.06-0.66)		
	Q2		16	0.34 (0.11-1.00)	0.040	
62 women	Q3		20	1.00		
	Q1		12	0.62 (0.19-2.03)		
	Q2		30	2.47 (0.73-8.34)	0.064	
	Q3					
	Q1					

表I-2 (3/3)

Ito et al. 2005 (2)	1988-2003? (10.5 y mean follow-up)	3182 (1239 men and 1943 women)	Health screening participants in Hokkaido	Death	Colorectum 21 men and women & 2891 controls	Total carotenenes	11	1.00 0.40 (0.15-1.12) 0.21 (0.06-0.68)	Adjusted for sex, age, smoking, serum levels of total cholesterol and ALT activity	Total carotenenes: the sum of α - and β -carotenenes and lycopene
						Q1	6	0.40 (0.15-1.12)		
						Q2	4	0.21 (0.06-0.68)		
						Q3	4	0.21 (0.06-0.68)	0.02	
						α -Carotene				
						Q1	9	1.00		
						Q2	8	0.72 (0.27-1.92)		
						Q3	4	0.25 (0.07-0.87)	0.09	
						β -Carotene				
						Q1	10	1.00		
						Q2	5	0.46 (0.16-1.28)		
						Q3	5	0.28 (0.09-0.85)	0.07	
						Lycopene				
						Q1	11	1.00		
						Q2	7	0.58 (0.22-1.52)		
						Q3	3	0.23 (0.06-0.84)	0.08	
						β -Cryptoxanthin				
						Q1	4	1.00		
						Q2	6	1.28 (0.35-4.61)		
						Q3	5	0.76 (0.19-3.00)	0.7	
						Zeaxanthin&Lutein				
						Q1	5	1.00		
						Q2	5	1.34 (0.38-4.73)		
						Q3	5	0.95 (0.26-3.43)	0.85	
						Retinol				
						Q1	4	1.00		
						Q2	2	0.45 (0.08-2.46)		
						Q3	9	1.31 (0.37-4.60)	0.39	
						α -Tocopherol				
						Q1	2	1.00		
						Q2	8	3.44 (0.71-16.68)		
						Q3	5	1.26 (0.22-7.14)	0.12	

表I-3. カロテノイド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	Type and source	Definition	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments	
				Number of cases	Number of controls						
Wakai et al. 2006 (3)	2001-04	Hospital based (Aichi Cancer Center Hospital)	Cases: histologically confirmed colon cases; Controls: cancer-free outpatients	Colon	149 men	Carotene	Q1*	1.00	0.88	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	0.71 (0.42-1.21)			
							Q3	0.95 (0.57-1.57)			
							Q4	0.86 (0.50-1.49)			
							Q1	1.00			
							Q2	0.81(0.45-1.46)			
							Q3	0.81 (0.46-1.44)			
							Q4	0.92(0.51-1.65)			
							Q1	1.00			
							Q2	1.44 (0.87-2.36)			
				Q3	0.83 (0.47-1.45)						
				Q4	1.05 (0.58-1.91)						
				Q1	1.00	0.58					
				Q2	0.83 (0.46-1.48)						
				Q3	0.66 (0.36-1.23)						
				Q4	0.48 (0.24-0.95)						
				0.028							
				Colon	149 men	Retinol	Q1*	1.00	0.94		
							Q2	0.74(0.44-1.24)			
							Q3	0.80 (0.48-1.33)			
Q4	0.99 (0.60-1.63)										
Q1	1.00										
Q2	1.04(0.57-1.88)										
Q3	1.34 (0.74-2.40)										
Q4	1.20 (0.67-2.17)										
0.4											
Rectum	146 men	Carotene	Q1				1.00	0.4			
			Q2	1.12 (0.66-1.89)							
			Q3	1.39 (0.83-2.33)							
			Q4	1.18 (0.67-2.08)							
			Q1	1.00							
			Q2	1.09 (0.61-1.95)							
			Q3	0.82 (0.44-1.53)							
			Q4	0.76 (0.40-1.48)							
			0.31								
			Colon	149 men	Vitamin E	Q1*	1.00		0.71		
Q2	0.82 (0.49-1.37)										
Q3	1.03(0.63-1.68)										
Q4	1.02 (0.61-1.71)										
Q1	1.00										
Q2	0.72 (0.41-1.24)										
Q3	0.93 (0.55-1.59)										
Q4	0.48 (0.25-0.90)										
0.069											
Rectum	146 men	Vitamin E				Q1	1.00	0.71			
			Q2	0.82 (0.49-1.37)							
			Q3	1.03(0.63-1.68)							
			Q4	1.02 (0.61-1.71)							
			Q1	1.00							
			Q2	0.72 (0.41-1.24)							
			Q3	0.93 (0.55-1.59)							
			Q4	0.48 (0.25-0.90)							
			0.069								

表I-3 (2/2)

Rectum 146 men	1475 men	Q1	1.00		
		Q2	0.87 (0.51-1.47)		
		Q3	1.18 (0.72-1.94)		
		Q4	1.00 (0.58-1.73)	0.69	
96 women	1060 women	Q1	1.00		
		Q2	0.48 (0.26-0.85)		
		Q3	0.47 (0.25-0.87)		
		Q4	0.42 (0.22-0.80)	0.006	
Colon		Vitamin C			
149 men	1475 men	Q1*	1.00		
		Q2	0.74 (0.45-1.23)		
		Q3	0.74 (0.45-1.24)		
		Q4	0.72 (0.42-1.22)	0.26	
116 women	1060 women	Q1	1.00		
		Q2	0.74 (0.41-1.32)		
		Q3	1.03 (0.59-1.78)		
		Q4	0.61 (0.33-1.12)	0.25	
Rectum		Vitamin C			
146 men	1475 men	Q1	1.00		
		Q2	0.87 (0.53-1.41)		
		Q3	0.91 (0.55-1.52)		
		Q4	0.73 (0.42-1.27)	0.69	
96 women	1060 women	Q1	1.00		
		Q2	1.06 (0.58-1.94)		
		Q3	0.72 (0.37-1.41)		
		Q4	1.04 (0.55-1.97)	0.83	

表I-4. 葉酸と大腸がん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	Study period	Study population		Category	Number of cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
		Number of subjects for analysis	Event followed						
Ishihara et al. 2007 (1)	1995-2002 (5.8 y mean follow-up)	38 107 men and 43 077 women	JPHC study (cohort I : 5 prefectures, cohort II : 6 prefectures), residential registry	Incidence Colorectum	335 men 191 women 335 men 191 women 335 men 191 women 335 men 191 women	Folate			
						Q1	140	1.00	
						Q2	79	0.74 (0.54-0.996)	
						Q3	105	0.95 (0.71-1.27)	
						Q4	91	0.78 (0.57-1.06)	0.11
						Q1	48	1.00	
						Q2	74	1.43 (0.98-2.08)	
						Q3	63	1.16 (0.78-1.72)	
						Q4	59	1.05 (0.70-1.57)	0.22
						Vitamin B6*			
						Q1	140	1.00	
						Q2	79	0.74 (0.54-0.996)	
						Q3	105	0.95 (0.71-1.27)	
						Q4	91	0.78 (0.57-1.06)	0.11
						Q1	48	1.00	
						Q2	74	1.43 (0.98-2.08)	
						Q3	63	1.16 (0.78-1.72)	
						Q4	59	1.05 (0.70-1.57)	0.22
						Vitamin B12			
						Q1	140	1.00	
Q2	79	0.74 (0.54-0.996)							
Q3	105	0.95 (0.71-1.27)							
Q4	91	0.78 (0.57-1.06)	0.11						
Q1	48	1.00							
Q2	74	1.43 (0.98-2.08)							
Q3	63	1.16 (0.78-1.72)							
Q4	59	1.05 (0.70-1.57)	0.22						
Methionine									
Q1	140	1.00							
Q2	79	0.74 (0.54-0.996)							
Q3	105	0.95 (0.71-1.27)							
Q4	91	0.78 (0.57-1.06)	0.11						
Q1	48	1.00							
Q2	74	1.43 (0.98-2.08)							
Q3	63	1.16 (0.78-1.72)							
Q4	59	1.05 (0.70-1.57)	0.22						

*The inverse association was more evident in men who consumed more alcohol.