

表II-6 (2/2)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|------------------|--------------------------------------|-----------|--------------------------------------|--|--|--|--|--------------|------------------|-----------|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Huang, et al | 2004 | 8 | 1988-1998 | Hospital-based (Aichi Cancer Center) | Cases: identified in the 1,296 cases without family history of lung cancer; first-visit outpatients without cancer | 240 female cases of AD | 1189 women | Cooked/raw fish | <1/week | 1.00 | p = 0.028 | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | 1-2/week | 0.97 (0.66-1.43) | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | 3-4/week | 0.80 (0.51-1.24) | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | 5/week+ | 0.48 (0.24-0.94) | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | Almost never | 1.00 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | 1-3/month | 0.67 (0.44-1.01) | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | 1-2/week | 0.66 (0.44-0.99) | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | 3/week+ | 0.79 (0.47-1.34) | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | <1/week | 1.00 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | 1-2/week | 0.93 (0.44-1.99) | | | | | | | | | | |
| 3-4/week | 0.56 (0.22-1.42) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5/week+ | 0.97 (0.28-3.30) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Almost never | 1.00 | p = 0.056 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1-3/month | 0.99 (0.38-2.55) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1-2/week | 1.15 (0.47-2.84) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3/week+ | 2.83 (1.02-7.82) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <3/week | 1.00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3/week+ | 0.99 (0.82-1.20) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <3/week | 1.00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3/week+ | 0.80 (0.68-0.94) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age and sex | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Matsuo, et al | 2008 | | 11 | 2001-2005 | Hospital-based (Aichi Cancer Center) | Cases: histologically-diagnosed non-small-cell lung cancer cases; controls: first-visit outpatients without cancer | 102 cases with family history of lung cancer | 2,263 first-visit non-cancer patients with family history of lung cancer | Salted fish | <3/week | 1.00 | p = 0.939 | | | | | | | | |
| | | 3/week+ | | | | | | | | 1.41 (0.74-2.67) | | | | | | | | | | |
| | | <3/week | | | | | | | | 1.00 | | | | | | | | | | |
| | | 3/week+ | | | | | | | | 1.07 (0.56-2.05) | | | | | | | | | | |
| | | Age, sex, energy intake, and smoking | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | T1 | | | | | | | | 1.00 | | | | | | | | | | |
| | | T2 | | | | | | | | 1.00 (0.62-1.63) | | | | | | | | | | |
| | | T3 | | | | | | | | 0.98 (0.59-1.62) | | | | | | | | | | |
| | | Age, sex, energy intake, and smoking | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | T1 | | | | | | | | 1.00 | | | | | | | | | | |
| T2 | 1.07 (0.76-1.50) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T3 | 0.80 (0.55-1.16) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

・文献8は文献7と同じ研究 (HERPACC) にもとづき、症例数が増えているが、交絡要因として年齢・性別が考慮されていないことから、文献7も表に残した。

表II-7 肺がんと肉類との関連に関するコホート研究(エビデンステーブル)

| Author | Year | No. | Study period | Number of subjects for analysis | Study population | | | Food item | Category | Number among cases | Relative risk (95%CI or p) | p for trend |
|------------------|------|-----|--------------|---------------------------------|---|----------------|------------------------------------|-----------------------|------------------|--------------------|----------------------------|-------------|
| | | | | | Source of subjects | Event followed | Number of incident cases or deaths | | | | | |
| Hirayama | 1980 | 9 | 1966-1982 | 122,261 men | General population | Death | Meat | Daily | 1.00 | 1.00 | p = 0.070 | |
| | | | | | | | | Occasional | 0.86 (0.74-0.99) | | | |
| | | | | | | | | Rare | 0.81 (0.68-0.96) | | | |
| | | | | | | | | None | 0.82 (0.59-1.15) | | | |
| | | | | 142,857 women | | | Meat | Daily | 1.00 | 1.00 | p = 0.037 | |
| | | | | | | | | Occasional | 0.88 (0.66-1.18) | | | |
| | | | | | | | | Rare | 0.74 (0.53-1.03) | | | |
| | | | | | | | | None | 0.67 (0.42-1.06) | | | |
| Orsaa, et al. | 2001 | 1 | 1988-1997 | 42,940 men | Participants in health check-ups, general population, or others | Death | Ham & sausages | <1/week | 1.00 | 1.00 | p = 0.049 | |
| | | | | | | | | 1-2/week | 0.90 (0.71-1.52) | | | |
| | | | | | | | | 3/week+ | 0.72 (0.52-0.99) | | | |
| | | | | | | | Liver | <1/week | 1.00 | 1.00 | p = 0.28 | |
| | | | | | | | | 1-2/week | 0.82 (0.55-1.22) | | | |
| | | | | | | | | 3/week+ | 0.78 (0.47-1.29) | | | |
| | | | | 55,308 women | | | Ham & sausages | <1/week | 1.00 | 1.00 | p = 0.033 | |
| | | | | | | | | 1-2/week | 1.19 (0.74-1.90) | | | |
| | | | | | | | | 3/week+ | 1.79 (1.07-3.01) | | | |
| | | | | | | | Liver | <1/week | 1.00 | 1.00 | p = 0.051 | |
| | | | | | | | | 1-2/week | 1.26 (0.62-2.56) | | | |
| | | | | | | | | 3/week+ | 2.25 (1.02-4.94) | | | |
| Takezaki, et al. | 2003 | 2 | 1985-1999 | 5,885 men and women | General population | Incidence | Meat | <3/week | 1.00 | 1.00 | p = 0.949 | |
| | | | | | | | | 3-4/week | 0.92 (0.47-1.77) | | | |
| | | | | | | | | 5/week+ | 1.18 (0.41-3.41) | | | |
| Khan, et al. | 2004 | 3 | 1984-2002 | 1,524 men | General population (randomly sampled) | Death | Meat | Several times/week+ | 1.1 (0.6-2.0) | | | |
| | | | | | | | Chicken | ≤ several times/week+ | 1.2 (0.6-2.2) | | | |
| | | | | | | | Liver | ≤ several times/month | 0.9 (0.2-3.7) | | | |
| | | | | | | | Ham & sausage | times/month | 1.1 (0.5-2.3) | | | |
| | | | | 1,634 women | | | Meat | | 1.3 (0.4-4.5) | | | |
| | | | | | | | Chicken | | 0.5 (0.1-2.5) | | | |
| | | | | | | | Ham & sausage | | 0.4 (0.1-3.1) | | | |

表II-7 (2/2)

| Iso, et al. | 2007 | 4 | 1988-1997 | About 40,000 men | Participants in health check-ups, general population, or others | Death | | Age |
|-------------|------|---|-----------|------------------|---|-------|----------------|------------------|
| | | | | | | | Beef | 1.00 |
| | | | | | | | <1/week | 563 |
| | | | | | | | 1-2/week | 184 |
| | | | | | | | 3/week+ | 1.08 (0.89-1.30) |
| | | | | | | | Pork | 1.05 (0.78-1.40) |
| | | | | | | | <1/week | 394 |
| | | | | | | | 1-2/week | 266 |
| | | | | | | | 3/week+ | 0.95 (0.79-1.14) |
| | | | | | | | Ham & sausages | 1.03 (0.82-1.28) |
| | | | | | | | <1/week | 420 |
| | | | | | | | 1-2/week | 219 |
| | | | | | | | 3/week+ | 0.93 (0.79-1.10) |
| | | | | | | | Chicken | 0.78 (0.62-0.98) |
| | | | | | | | <1/week | 363 |
| | | | | | | | 1-2/week | 300 |
| | | | | | | | 3/week+ | 0.94 (0.80-1.11) |
| | | | | | | | Liver | 0.99 (0.80-1.21) |
| | | | | | | | <1/week | 143 |
| | | | | | | | 1-2/week | 643 |
| | | | | | | | 3/week+ | 1.00 |
| | | | | | | | Beef | 1.02 (0.81-1.29) |
| | | | | | | | <1/week | 95 |
| | | | | | | | 1-2/week | 29 |
| | | | | | | | 3/week+ | 0.89 (0.61-1.30) |
| | | | | | | | Beef | 1.00 |
| | | | | | | | <1/week | 164 |
| | | | | | | | 1-2/week | 46 |
| | | | | | | | 3/week+ | 1.00 (0.68-1.47) |
| | | | | | | | Pork | 1.61 (1.01-2.58) |
| | | | | | | | <1/week | 25 |
| | | | | | | | 1-2/week | 110 |
| | | | | | | | 3/week+ | 1.00 |
| | | | | | | | Ham & sausages | 1.26 (0.89-1.79) |
| | | | | | | | <1/week | 81 |
| | | | | | | | 1-2/week | 39 |
| | | | | | | | 3/week+ | 1.38 (0.90-2.12) |
| | | | | | | | Chicken | 1.00 |
| | | | | | | | <1/week | 125 |
| | | | | | | | 1-2/week | 56 |
| | | | | | | | 3/week+ | 0.87 (0.63-1.20) |
| | | | | | | | Beef | 1.29 (0.89-1.85) |
| | | | | | | | <1/week | 40 |
| | | | | | | | 1-2/week | 1.00 |
| | | | | | | | 3/week+ | 98 |
| | | | | | | | Chicken | 1.20 (0.86-1.67) |
| | | | | | | | <1/week | 97 |
| | | | | | | | 1-2/week | 38 |
| | | | | | | | 3/week+ | 0.99 (0.65-1.50) |
| | | | | | | | Liver | 1.00 |
| | | | | | | | <1/week | 168 |
| | | | | | | | 1-2/week | 35 |
| | | | | | | | 3/week+ | 1.48 (0.99-2.21) |
| | | | | | | | Beef | 1.52 (0.84-2.77) |
| | | | | | | | <1/week | 12 |
| | | | | | | | 1-2/week | |
| | | | | | | | 3/week+ | |

About 60,000 women

・文献4は文献1と同じコホート(JACC Study)にもとづき、追跡期間が延長されているが、交絡要因として年齢しか考慮していないことから、文献1も表に残した。

表1-8 肺がんと肉類との関連に関する症例対照研究(エビデンステーブル)

| References | | Study population | | | | Study population | | Study population | | Study population | | Study population | |
|-----------------|------|------------------|--------------|--|--|--|-----------------------------|------------------|------------------------------|----------------------------|-------------|---|--|
| Author | Year | No. | Study period | Type and source | Definition | Number of cases | Number of controls | Food item | Category | Relative risk (95%CI or p) | p for trend | Confounding variables considered | |
| Shimizu | 1983 | 5 | 1975-1981 | Hospital-based (Aichi Cancer Center) | Cases: microscopically confirmed; controls: first-visit outpatients without cancer | 63 cases of Kreyberg Group I (men and women) | 63 controls (men and women) | Meat | Every day vs. 6/week or less | 1.3 (NS) | | Matched (1:1) for sex, age (± 5 years), date of interview (as near as possible), and residence | |
| Shimizu, et al | 1988 | 6 | 1982-1985 | Hospital-based (4 hospitals in Nagoya) | Cases: pathologically identified; controls: in-patients without lung cancer | 90 female never smokers | 163 female never smokers | Pork | <3/week | 1.0 | | Matched (1:2) for hospital, age (± 1 year), and date of admission | |
| Takezaki, et al | 2001 | 7 | 1988-1997 | Hospital-based (Aichi Cancer Center) | Cases: histologically diagnosed; controls: first-visit outpatients without cancer | 367 male cases of AD | 2964 men | Beef | Almost never | 1.00 | p = 0.426 | Age, season and year of visit, occupation, prior lung diseases, smoking, and consumption of green vegetables and meat | |
| | | | | | | | | Pork | 1-3/month | 1.23 (0.82-1.85) | | | |
| | | | | | | | | Beef | 1-2/week | 1.36 (0.92-2.03) | | | |
| | | | | | | | | Chicken | 3/week+ | 1.07 (0.62-1.83) | p = 0.917 | | |
| | | | | | | | | Beef | <3/week | 1.0 | | | |
| | | | | | | | | Chicken | 3/week+ | 0.7 (NS) | | | |
| | | | | | | | | Beef | Almost never | 1.00 | | | |
| | | | | | | | | Pork | 1-3/month | 1.09 (0.77-1.53) | | | |
| | | | | | | | | Chicken | 1-2/week | 1.07 (0.75-1.53) | p = 0.320 | | |
| | | | | | | | | Beef | 3/week+ | 0.92 (0.54-1.56) | | | |
| | | | | | | | | Chicken | Almost never | 1.00 | | | |
| | | | | | | | | Beef | 1-3/month | 0.77 (0.53-1.13) | | | |
| | | | | | | | | Pork | 1-2/week | 0.95 (0.66-1.36) | | | |
| | | | | | | | | Chicken | 3/week+ | 0.64 (0.41-1.02) | | | |
| | | | | | | | | Beef | Almost never | 1.00 | p = 0.625 | | |
| | | | | | | | | Pork | 1-3/month | 1.10 (0.74-1.62) | | | |
| | | | | | | | | Chicken | 1-2/week | 1.15 (0.78-1.69) | | | |
| | | | | | | | | Beef | 3/week+ | 1.08 (0.64-1.81) | | | |
| | | | | | | | | Pork | Almost never | 1.00 | p = 0.416 | | |
| | | | | | | | | Chicken | 1-3/month | 1.13 (0.80-1.59) | | | |
| | | | | | | | | Beef | 1-2/week | 1.05 (0.73-1.50) | | | |
| | | | | | | | | Pork | 3/week+ | 1.39 (0.85-2.27) | | | |
| | | | | | | | | Chicken | Almost never | 1.00 | p = 0.769 | | |
| | | | | | | | | Beef | 1-3/month | 0.75 (0.51-1.10) | | | |
| | | | | | | | | Pork | 1-2/week | 0.86 (0.60-1.24) | | | |
| | | | | | | | | Chicken | 3/week+ | 0.84 (0.55-1.28) | | | |
| | | | | | | | | Beef | Almost never | 1.00 | p = 0.585 | | |
| | | | | | | | | Pork | 1-3/month | 1.11 (0.71-1.73) | | | |
| | | | | | | | | Chicken | 1-2/week | 1.20 (0.78-1.85) | | | |
| | | | | | | | | Beef | 3/week+ | 1.07 (0.59-1.94) | | | |
| | | | | | | | | Pork | Almost never | 1.00 | p = 0.710 | | |
| | | | | | | | | Chicken | 1-3/month | 1.07 (0.68-1.67) | | | |
| | | | | | | | | Beef | 1-2/week | 1.13 (0.73-1.75) | | | |
| | | | | | | | | Pork | 3/week+ | 0.80 (0.45-1.43) | | | |
| | | | | | | | | Chicken | Almost never | 1.00 | p = 0.536 | | |
| | | | | | | | | Beef | 1-3/month | 1.18 (0.66-2.11) | | | |
| | | | | | | | | Pork | 1-2/week | 1.06 (0.62-1.83) | | | |
| | | | | | | | | Chicken | 3/week+ | 0.94 (0.52-1.70) | | | |

表II-8 (2/2)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|------------------|----|-----------|--------------------------------------|--|--|------|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------|--|--|------|-------------|--------------------------------------|
| Huang, et al | 2004 | 8 | 1988-1998 | Hospital-based (Aichi Cancer Center) | Cases: identified in the 1,296 cases without family history of lung cancer; controls: first-visit outpatients without cancer | 48,443 first-visit non-cancer patients without family history of lung cancer | Beef | 57 female cases of 1189 women SQ+SM | 1.00 | p = 0.709 | | | | | | | |
| | | | | | | | | Almost never | 1.00 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 1-3/month | 0.87 (0.38-1.99) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 1-2/week | 0.71 (0.30-1.64) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 3/week+ | 1.06 (0.35-3.22) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Pork | 1.00 | p = 0.370 | | | | | | | |
| | | | | | | | | Almost never | 1.00 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 1-3/month | 0.78 (0.34-1.79) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 1-2/week | 0.85 (0.37-1.97) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 3/week+ | 0.48 (0.14-1.69) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Chicken | 1.00 | p = 0.900 | | | | | | | |
| | | | | | | | | Almost never | 1.00 | | | | | | | | |
| 1-3/month | 0.66 (0.23-1.87) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1-2/week | 0.99 (0.40-2.44) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3/week+ | 0.75 (0.26-2.16) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Huang, et al | 2008 | 11 | 2001-2005 | Hospital-based (Aichi Cancer Center) | Cases: histologically-diagnosed non-small-cell lung cancer cases; cancer with EGFR mutation outpatients without cancer | 122 female and 1,757 men and female cases of lung cancer with EGFR mutation | Meat | Age and sex | p = 0.576 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 1.00 | Age, sex, energy intake, and smoking | | | | | | | | |
| | | | | | | | | T1 | 1.00 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | T2 | 0.90 (0.55-1.48) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | T3 | 1.15 (0.71-1.86) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Matsuo, et al | 2008 | 11 | 2001-2005 | Hospital-based (Aichi Cancer Center) | Cases: histologically-diagnosed non-small-cell lung cancer cases; cancer with EGFR mutation outpatients without cancer | 231 male and 1,757 men and female cases of lung cancer without EGFR mutation | Meat | Age and sex | p = 0.259 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 1.00 | Age, sex, energy intake, and smoking |
| | | | | | | | | | | | | | | | | T1 | 1.00 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | T2 | 1.11 (0.79-1.57) |
| | | | | | | | | | | | | | | | | T3 | 0.79 (0.55-1.14) |

・文献8は文献7と同じ研究 (HERPACC) にもとづき、症例数が増えているが、交絡要因として年齢・性しか考慮していないことから、文献7も表に残した。

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と評価

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 教授

研究要旨

わが国における乳がんとイソフラボンおよびビタミンに関する分析疫学研究のレビューを行った。イソフラボンに関し前向き研究は2つ(摂取量を用いたコホート研究と血漿値を用いた nested case-control 研究)、ケース・コントロール研究2つ(両者とも摂取量推定)で、概して乳がんリスク低下が認められ、エビデンスは possible と判断された。ビタミンに関してはケース・コントロール研究1つのみと少なく、評価を行うにはデータ不十分と考えられた。

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と考えられる。そのため、まず、幼児の野菜、果物、大豆摂取を規定する因子の同定を目的に、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。これらの食品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。男児において、苦味の感受性が高い者に大豆摂取量が低かった。また、新しい食品への抵抗を示す food neophobia のスコアが高い男児に、野菜、大豆摂取量が低かった。

I. 日本人におけるイソフラボン、ビタミン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、イソフラボンとビタミンについて、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。日本人における大豆摂取と乳がんリスクとの

関連性はそのエビデンス性において、既に possible と判定されているが、生物学的データよりリスク減少に関与すると考えられる大豆中のイソフラボンに焦点をあて、この摂取量および生体指標を含む研究をレビューの対象とした。

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、乳がんとイソフラボン(摂取量および生体指標)、乳がんとビタミン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。

(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. イソフラボンと乳がん

前向き研究は 2 つ、ケース・コントロール研究は 2 つ。これらの研究をエビデンステーブル(表 I-1)とサマリーテーブル(付表 S-11、S-12)に示す。2つの前向き研究は同一コホートに属し、一方はコホート全体でイソフラボン摂取と乳がんリスクとの関連を、他方は *nested case-control study* で血漿イソフラボン値と乳がんリスクとの関連を評価したものである。イソフラボン摂取、血漿ゲニタインとも有意なリスク減少と関連しており、特に閉経後女性においてその傾向が強かった。ケース・コントロール研究は両者ともイソフラボン摂取に関するものであり、また *hospital-based* のデザインによる。有意な負の関連性が認められたのは1研究で閉経前女性に限られているが、高摂取群は低摂取群に比べリスクは約半分であり、同研究では統計的に有意でないものの閉経後女性でも同様なリスク減少が示されている(表 I-2)。他方の研究では、閉経後女性において統計的に有意でないものの同様の大きさのリスク減少を認めている。

2. ビタミンと乳がん

ケース・コントロール研究一つのみと数が少ない(表 I-3、付表 S-13)。この研究は *one-carbon metabolism* に関与するビタミンB2、B6、B12の摂取に着目したものであるが、乳がんリスクとの関連性は認められなかった。

D. E. 考察、結論

大豆に多く含まれるイソフラボンはフィトエストロゲンの一種であり、古くからこの物質が反エストロゲン作用を有することで乳がんリスクを抑制すると考えられてきた。また、イソフラボンががんの増殖因子であ

るチロシンキナーゼや DNA トポイソメラーゼを抑制する、アポトーシスを促す、抗酸化作用を有するなど実験研究で明らかになった。今回の疫学研究によるイソフラボンと乳がんリスクの評価は、既に行った大豆と乳がんリスクの評価と類似して、リスク低下を示唆するものであり、そのエビデンス性は *possible* と判定できる。この関連性は、上述のイソフラボンの生物学的特性にも支持されるが、大豆中のイソフラボンと他の含有物質の乳がんリスクへの関与を区別することは困難であり、それを意図したわけではない。相反する関連性が認められなかったものの、研究数は未だ少なく、イソフラボン摂取量の推定可能な研究がさらに必要である。

ビタミン、カロチノイド等と乳がんリスクに関する研究が少ないのも、イソフラボンと同様、食事の評価にあたり、これらの栄養素摂取量推定が可能なツールが用いられていないという現状が問題である。

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、果物、大豆摂取を中心に食習慣を把握するとともに、これらの摂取量を規定する因子やこれらの摂取が影響を及ぼすと考えられ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、食事に関する躰(Parental control over feeding)、子供が新しい食品をどれだけ受け入れるかを測る6項目からなる尺度 Child Neophobia scale に回答を依頼した。各種生体指標測定のために、自宅での早朝尿の採取も合わせ依頼し、当日幼稚園にて回収した。

保護者の食習慣は成人用の妥当性を既に評価して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、果物、大豆は、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。

前年度は、野菜摂取の規定因子を探索的に評価したが、今回、苦味の感受性と food neophobia に絞り、野菜、果物、大豆摂取との関連性を評価した。大豆摂取については、イソフラボンの内因性ホルモンへの影響も考えられるため、尿中ホルモン (estrone, estradiol, testosterone, DHEA, 5-androstene-3 β , 17 α diol (17 α -AED) 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

1. 苦味感受性、neophobia と野菜、果物、大豆摂取

4-6歳児323名(男児167名、女児156名)を解析対象とした。PROPによるtasterは男児114名(68.3%)、女児104名(66.7%)であった。年齢、BMI、total energy、parental control over feedingで補正後、男女ともPROP感受性は野菜、果物摂取量と関連性はなかったが、男児においてtasterの方がnon-tasterに比べ大豆摂取量が低かった。また、男児においてFood neophobiaのスコアが高いほど野菜摂取と大豆摂取が低く、特にtasterにおいて大豆摂取とfood neophobiaとの関連性が強かった。女児ではfood neophobiaと野菜、果物、大豆摂取とは関連性が認められなかった。

2. 大豆摂取と尿中ステロイドホルモン

解析対象は3-6歳児428名(男児230名、女児198名)である。年齢、BMI、総エネルギーで補正後、男児において大豆摂取量とestrone, estradiol値との間に有意な負の相関、女児において大豆摂取量とtestosterone、17 α -AEDとの間に正の相関が認められた。

D. E. 考察、結論

苦みへの感受性は遺伝的要因が関与することが知られており、特に幼児期では苦味の感受性が食物の摂取に影響を及ぼすと考えられる。本研究では大豆摂取量は苦味の感受性と関連を示した。PROPテストによるtasterが大豆製品への嗜好性が低いという海外からの報告があるが、男児においてのみであるものの今回、摂取量自体に差異があることが示された。苦味感受性は苦味のある一部の野菜の嗜好とも関連があるのかもしれないが、全体の野菜摂取量とは関連は認められなかった。むしろ food neophobia

の程度に関連性があった。

大豆摂取と尿中エストロゲンおよびアンドロゲン値と関連が認められたことは、大豆に含まれるイソフラボンの生物的作用を考えると興味深い。大豆およびイソフラボン摂取の内因性ホルモンへの影響は成人女性において多くの介入研究で評価されている。これらの研究のレビューから、閉経前女性では estrone, estradiol は変化が見られず、FSH や LH に減少が認められたこと、閉経後女性で estradiol 値にやや上昇したことが報告されている。これまでに大豆とホルモンに関する幼児を対象とした介入研究や横断研究はなく、大豆およびイソフラボンにがん予防効果が期待されていることを鑑みると更なる研究が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagata C. Factors to consider in the association between soy isoflavone intake and breast cancer risk. J Epidemiol (in press).

2. 学会発表

- 1) Nakamura N, Wada K, Nagata C., Shimizu H. Associations of sleep habits with maternal and umbilical cord hormone levels in pregnant Japanese women. 第 68 回日本癌学会
- 2) Wada K, Nakamura K, Oba S, Nagata C. Association of dietary soy intake with urinary sex steroid among Japanese young children. 第 68 回日本癌学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1-1.イソフラボン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 Year 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 | Confounding variables considered | Comments | |
|-------------------------|----------------------|--|-----------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------|----------------------------------|---|--|
| Yamamoto et al. 2003 | 1990-1999 | 21,852 | JPHC study | Incidence | 179 | Isoflavones | Q1 | 44 | 1.00 | 0.043 | Adjusted for: age, area, age at menarche, no. of pregnancies, age at 1st pregnancy, active and passive smoking, alcohol consumption, physical activity, education level, and meat, fish, vegetable, and fruit consumption. | |
| | | | | | | | Q2 | 50 | 0.76 (0.47-1.2) | | | |
| | | | | | | | Q3 | 52 | 0.90 (0.56-1.5) | | | |
| | | | | | | | Q4 | 33 | 0.46 (0.25-0.84) | | | |
| | | | | | | Premenopausal | Q1 | 21 | 1.00 | 0.97 | | |
| | | | | | | | Q2 | 29 | 1.0 (0.50-2.0) | | | |
| | | | | | | | Q3 | 29 | 1.6 (0.79-3.1) | | | |
| | | | | | | | Q4 | 10 | 0.66 (0.25-1.7) | | | |
| | | | | | | Postmenopausal | Q1 | 22 | 1.00 | 0.006 | | |
| | | | | | | | Q2 | 21 | 0.58 (0.29-1.1) | | | |
| | | | | | | | Q3 | 23 | 0.50 (0.25-1.0) | | | |
| | | | | | | | Q4 | 21 | 0.32 (0.14-0.71) | | | |
| Iwasaki et al. (2) 2008 | 1990-2002 | 24,226 Controls selected; 288 | JPHC study | Incidence | 144 | Plasma genistein | Q1 | 41 | 1.00 | 0.02 | Adjusted for: number of births and age at first birth. | |
| | | | | | | | Q2 | 37 | 0.69 (0.36-1.32) | | | |
| | | | | | | | Q3 | 45 | 0.87 (0.45-1.67) | | | |
| | | | | | | | Q4 | 21 | 0.34 (0.16-0.74) | | | |
| | | | | | | Plasma daidzein | Q1 | 30 | 1.00 | 0.54 | | |
| | | | | | | | Q2 | 45 | 1.30 (0.70-2.42) | | | |
| | | | | | | | Q3 | 44 | 1.51 (0.80-2.86) | | | |
| | | | | | | | Q4 | 25 | 0.71 (0.35-1.44) | | | |
| | | | | | | Dietary genistein | Q1 | 42 | 1.00 | 0.21 | | |
| | | | | | | | Q2 | 36 | 0.81 (0.46-1.45) | | | |
| | | | | | | | Q3 | 37 | 0.92 (0.50-1.70) | | | |
| | | | | | | | Q4 | 29 | 0.58 (0.29-1.18) | | | |
| Dietary daidzein | Q1 | 40 | 1.00 | 0.34 | | | | | | | | |
| | Q2 | 39 | 0.96 (0.54-1.74) | | | | | | | | | |
| | Q3 | 35 | 0.94 (0.50-1.74) | | | | | | | | | |
| | Q4 | 30 | 0.67 (0.33-1.39) | | | | | | | | | |

表I-1 (2/2)

| | | | |
|-------------------|----|------------------|------|
| Premenopausal | | | |
| Plasma genistein | | | |
| Q1 | 24 | 1.00 | |
| Q2 | 14 | 0.76 (0.31-1.86) | |
| Q3 | 19 | 1.75 (0.68-4.50) | |
| Q4 | 2 | 0.14 (0.03-0.69) | 0.20 |
| Plasma daidzein | | | |
| Q1 | 17 | 1.00 | |
| Q2 | 21 | 0.80 (0.34-1.88) | |
| Q3 | 15 | 1.27 (0.48-3.38) | |
| Q4 | 6 | 0.49 (0.15-1.57) | 0.48 |
| Dietary genistein | | | |
| Q1 | 21 | 1.00 | |
| Q2 | 16 | 0.92 (0.41-2.05) | |
| Q3 | 14 | 0.86 (0.34-2.18) | |
| Q4 | 8 | 0.62 (0.21-1.84) | 0.43 |
| Dietary daidzein | | | |
| Q1 | 20 | 1.00 | |
| Q2 | 17 | 1.07 (0.46-2.51) | |
| Q3 | 14 | 0.93 (0.37-2.34) | |
| Q4 | 8 | 0.67 (0.22-2.03) | 0.53 |
| Postmenopausal | | | |
| Plasma genistein | | | |
| Q1 | 17 | 1.00 | |
| Q2 | 23 | 0.54 (0.18-1.62) | |
| Q3 | 25 | 0.57 (0.20-1.65) | |
| Q4 | 15 | 0.36 (0.12-1.12) | 0.10 |
| Plasma daidzein | | | |
| Q1 | 13 | 1.00 | |
| Q2 | 23 | 2.86 (1.03-7.89) | |
| Q3 | 27 | 2.06 (0.82-5.17) | |
| Q4 | 17 | 1.16 (0.43-3.15) | 0.95 |
| Dietary genistein | | | |
| Q1 | 20 | 1.00 | |
| Q2 | 20 | 0.73 (0.30-1.77) | |
| Q3 | 22 | 0.93 (0.38-2.27) | |
| Q4 | 18 | 0.52 (0.19-1.42) | 0.31 |
| Dietary daidzein | | | |
| Q1 | 19 | 1.00 | |
| Q2 | 22 | 0.89 (0.38-2.10) | |
| Q3 | 20 | 0.93 (0.38-2.29) | |
| Q4 | 19 | 0.64 (0.23-1.72) | 0.43 |

表1-2.イソフラボンと乳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)

| References author | Study year | Study time | Study subjects Type and source | Definition | Number of cases | Number of controls | Category | Relative risk (95%CI or p) | p for trend | Confounding variables considered | Comments |
|-------------------|------------------|------------------|--------------------------------------|---|-------------------------|--------------------------|------------|----------------------------|------------------|---|----------|
| Hirose et al. | 2005 | 2001-2002 | Hospital-based (Aichi Cancer Center) | Cases: histologically confirmed cases; Controls: cancer-free | 167 79 premenopausal | 854 414 premenopausal | Isoflavone | | | Adjusted for: age, motives for consultation, smoking, drinking, exercise, energy, family history, age at menarche, parity, age at first full-term pregnancy, and BMI | |
| | | | | | | | Low | 1.00 | 0.62 (0.32-1.20) | | |
| | | | | | | | Middle | 0.62 (0.32-1.20) | | | |
| | | | | | 88 postmenopausal | 440 postmenopausal | Isoflavone | | | Adjusted for: age, motives for consultation, smoking, drinking, exercise, energy, family history, age at menarche, parity, age at first full-term pregnancy, BMI, and age at | |
| Low | 1.00 | 0.76 (0.41-1.40) | | | | | | | | | |
| Middle | 0.76 (0.41-1.40) | | | | | | | | | | |
| Iwasaki et al. | 2009 | 2001-2006 | Hospital-based (Nagano) | Cases: histologically confirmed cases; Controls: cancer-free medical check | 390 | 390 | Isoflavone | | | Matched (1:1) for: age (± 3 yrs) and residential area Adjusted for: menopausal status, number of birth, family history of breast cancer, smoking status, moderate physical activity in the past 5 years, and | |
| | | | | | | | Low | 1.00 | 0.86 (0.59-1.27) | | |
| | | | | | | | Middle | 0.86 (0.59-1.27) | | | |
| | | | | | 178 premenopausal | 137 premenopausal | Low | 1.00 | 0.99 (0.58-1.71) | Adjusted for: age and area, number of births family history of breast cancer, smoking status, moderate physical activity in the past 5 years, and vitamin supplement use. | |
| Middle | 0.99 (0.58-1.71) | | | | | | | | | | |
| High | 1.35 (0.72-2.54) | 0.41 | | | | | | | | | |
| | | | | | 212 postmenopausal | 253 postmenopausal | Low | 1.00 | 0.79 (0.48-1.29) | Adjusted for: age and area, number of births family history of breast cancer, smoking status, moderate physical activity in the past 5 years, and vitamin supplement use. | |
| Middle | 0.79 (0.48-1.29) | | | | | | | | | | |
| High | 0.62 (0.38-1.01) | 0.06 | | | | | | | | | |

表I-3. ビタミンと乳がんとの関連に関するケース・コントロール研究(エビデンステーブル)

| References author | Study time year | Study subjects Type and source | Definition | Number of cases | Number of cases of | Category | Relative risk (95%CI or p) | p for trend | Confounding variables considered | Comments |
|-------------------|-----------------|-----------------------------------|---|-----------------|--------------------|---|--|-------------|--|----------|
| Ma et al. (1) | 2009 | 2001-2005 Hospital-based (Nagano) | Cases: histologically confirmed cases; Controls: cancer-free medical check examinees | 388 | 388 | Vitamin B2 (mg/d) <1.5 1.5-1.8 >1.8 Vitamin B2 (mg/d) <1.5 1.5-1.8 >1.8 Vitamin B12 (µg/d) <7.4 7.4-10.3 >10.3 | 1.00 0.81 (0.52-1.27) 0.96 (0.61-1.52) | 0.66 | Matched (1:1) for: age (±3 yrs) and residential area. Adjusted for: BMI, education, smoking status, alcohol consumption, age at menarche, age at first live birth, menstruation status, breast feeding, number of live births, and moderate physical activity in the past 5 years. | |
| | | | | | | | 1.00 0.65 (0.41-1.03) 0.85 (0.53-1.38) | 0.76 | | |
| | | | | | | | 1.00 1.03 (0.66-1.63) 0.79 (0.50-1.24) | 0.18 | | |

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と評価

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

わが国における肝癌と肥満、栄養素(イソフラボン・カロテノイド・ビタミン・葉酸)、食品群(肉・魚・穀類・牛乳および乳製品)および食パターン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。肥満については、7つのコホート研究と1つの症例対照研究が検索された。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いが、慢性肝疾患患者を対象とした研究あるいは肝炎ウイルス感染を考慮した研究ではリスク上昇が一貫して報告されており、研究班の評価としては「肥満は肝癌リスクを増大させる可能性が高い(probable)」と結論づけた。栄養素については3つのコホート研究のみであり、幾つかの栄養素でリスク低下(β -caroteneなど)あるいは上昇(genisteinなど)が見られるが、エビデンスは不足しており「データ不十分(insufficient)」と判定した。食品群については、2つのコホート研究が検索され、肉類でリスク上昇あるいは低下、米飯でリスク低下、牛乳・乳製品でリスク上昇という関連が報告されていた。食パターンと肝癌に関する報告はなかった。

I. わが国における肝癌と肥満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癌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、急速に肝病変が進行して一部肝癌まで進行するタイプのも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。

従来は肝癌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。この様な背景のもとに、前年度はわが国における肝癌と肥満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、肝癌と肥満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 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(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≤RR<0.67(sig.)または1.5<RR≤2(sig.)

・Weak(↓または↑で表示)

1) 0.5≤RR<0.67(n.s.)または1.5<RR≤2(n.s.)

2) 0.67≤RR≤1.5(sig.)

・No association(—で表示)

0.67≤RR≤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参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、倫理面での問題はない。

C. 研究結果 (付表 S-14, S-15)

付表 S-14 に肝癌と肥満に関するコホート研究の要

約を示した。7つのコホート研究の内、4つは健常者(あるいはそれに準ずる者)を追跡した研究、3つは慢性肝疾患患者を追跡した研究であった。健常者を追跡した研究では、肝炎ウイルス感染を考慮した1つの研究で強いリスク上昇(↑↑↑)が観察されていたが、残り3つの研究(肝炎ウイルス感染の考慮なし)ではリスク上昇がなかった。一方、慢性肝疾患患者を対象とした研究では、1つの研究で軽度のリスク上昇(↑)、2つの研究で強いリスク上昇(↑↑↑)が報告されており、結果が一致していた。

付表 S-15 に肝癌と肥満に関する症例対照研究の要約を示した。健常者を対象として、肝炎ウイルス感染を補正した1つのコホート内症例対照研究で強いリスク上昇(↑↑↑)が観察されていた。

D. 考察

今回の評価では、慢性肝疾患患者(大部分はC型肝炎ウイルス感染者)を対象とした研究、あるいは健常者を対象として肝炎ウイルス感染を考慮した研究の全てにおいて何らかの肝癌リスク上昇が観察されていたが、肝炎ウイルス感染を考慮しない健常者の追跡研究ではリスク上昇が観察されていなかった。この事は、特に肝炎ウイルス感染者(特にC型肝炎ウイルス感染者)において肥満が肝癌リスクを増大させている可能性を示唆し、いわゆるNASHとして肥満が肝癌に寄与している可能性は低いものと推測される。

E. 結論

肥満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。特に、C型肝炎患者においては肥満を避ける事が肝癌予防につながる可能性が示唆され、さらなる疫学研究のデータの蓄積が望まれる。

II. わが国における肝癌と栄養素摂取(イソフラボン・カロテノイド・ビタミン・葉酸)に関する疫学研究の総括

A. 研究目的

大豆食品中のイソフラボンが性ホルモン関連癌(前立腺癌、子宮体癌、乳癌)のリスクを低下させるとする報告があるが、肝癌は男性に多い癌であり、またホルモン剤の使用、生殖歴(妊娠歴、閉経年齢など)、血中性ホルモン濃度が肝癌リスクと関連していたとする報告がある。この意味でイソフラボン摂取と肝癌の関連には興味を持たれる。また、近年、肝発癌における酸化ストレスの関与が注目されており、カロテノイドやビタミン C などの抗酸化作用を有する栄養素の摂取が肝癌リスクを低下させる可能性がある。そこで、今回わが国における肝癌と栄養素摂取(イソフラボン・カロテノイド・ビタミン・葉酸)に関する疫学研究について系統的レビューを行い、その関連について評価を行った。

B. 研究方法

米国国立図書館のデータベース PubMed を用いて、文献検索を行った。検索の対象とした文献は、1) 肝癌とイソフラボン・カロテン・カロテノイド・ビタミン・葉酸に関する研究、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。関連の強さおよび科学的根拠の強さの判定は、先に述べた肥満の場合と同様である。(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

肝癌と上記栄養素の関連については、3つのコホート研究のみが検索された(Table II-1、付表 S-16)。イソフラボンについては、1つのコホート研究が女性において genistein および daizein 摂取と関連した強いリスク上昇(↑↑↑)を報告していた。カロテノイド・ビタミンについては、2つの研究がβ-carotene と関連した軽度(↓)から強い(↓↓↓)リスク低下を報告していた。

この他、1つの研究が血中濃度の検討でα-carotene (↓↓)、total carotene (↓↓)、β-cryptoxanthin (↑)、provitamin A (↓↓)、total carotenoid (↓)、retinol (↓↓)、α-tocopherol (↓↓)、β-γ-tocopherol (↓↓) および total tocopherol (↓↓)との関連を報告していた。葉酸との関連に関する報告は検索できなかった。

D. 考察

イソフラボン摂取については、女性においてリスクを上昇させる可能性が報告されているが、1つの研究のみの結果であり、今後のさらなる検証が必要である。カロテノイドおよびビタミンについては、肝硬変患者において複合カロテノイド・ビタミン E の投与が肝癌罹患率を低下させたとする報告があり、今回の系統的レビューで検索された観察研究の結果と一部合致する結果であった。この関連についても、さらなるデータの蓄積が必要である。

E. 結論

栄養素摂取(イソフラボン・カロテノイド・ビタミン・葉酸)と肝癌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、"データ不十分 (insufficient)"と結論した。

III. わが国における肝癌と食品群(肉・魚・穀類・牛乳および乳製品)および食パターンとの関連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

既に野菜、果物、大豆食品、栄養素摂取と肝癌の関連についての評価は行ったが、その他の食品群(肉・魚・穀類・牛乳および乳製品)および食パターンとの関連については未検討であったため、今回これらの食事要因についても系統的レビューを行い、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 を用いて、前述の場合と同様に、肝癌と肉・魚・米・パン・シ

リアル・牛乳・乳製品・食パターンに関する文献検索を行い、エビデンステーブルを作成した。

なし

(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

肝癌と上記の関連については、2つのコホート研究のみが検索された (Table III)。肉類については、1つのコホート研究では統計学的に有意なリスク上昇が観察されていたのに対して、もう1つの研究では豚肉および鶏肉摂取と関連した有意なリスク低下が報告されていた。この他、1つの研究において、米飯(リスク低下)、牛乳・乳製品(リスク上昇)との有意な関連が報告されていた。食パターンとの関連に関する報告は検索できなかった。

D.E. 考察および結論

上記の研究は、いずれも肝炎ウイルス感染を考慮しておらず、他の要因が交絡している可能性を否定できない。また研究数が少ないため、その結果の解釈には慎重である必要がある。さらなるデータの蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imaizumi T, Tanaka K, et al. Interaction between cytochrome P450 1A2 genetic polymorphism and cigarette smoking on the risk of hepatocellular carcinoma in a Japanese population. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1729-34
- 2) 田中恵太郎. インターロイキン-1遺伝子多型と肝癌罹患リスク. *肝胆膵* 2009; 59: 1227-35

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

Table II-1. Cohort studies on isoflavones, carotenoids, vitamins 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 trend | Confounding variables considered | Comments |
|-----------------------|--------------|---------------------------------|--|-----------------------------|----------------|------------------------------------|--|--------------------|----------------------------|-------------|--|-------------------------------------|
| Ito et al. (2006) (1) | 1988-2003 | 3204 (1252 men and 1952 women) | Inhabitants of a rural area of southern Hokkaido who attended health check-up programs | Study population of a Death | 12 | | One unit increase of logarithmically transformed serum value ($\mu\text{mol/l}$) | | | | Sex, age, smoking, alcohol, serum levels of total cholesterol, triglyceride and alanine aminotransferase | HBsAg and anti-HCV were not tested. |
| | | | | | | | α -carotene | 0.47 (0.21-1.25) | 0.126 | | | |
| | | | | | | | β -carotene | 0.38 (0.17-0.88) | 0.023 | | | |
| | | | | | | | Lycopene | 0.69 (0.30-1.57) | 0.377 | | | |
| | | | | | | | Total carotene | 0.38 (0.14-1.00) | 0.051 | | | |
| | | | | | | | β -cryptoxanthin | 1.97 (0.82-4.80) | 0.130 | | | |
| | | | | | | | Zeaxanthin & Lutein | 1.04 (0.34-3.05) | 0.944 | | | |
| | | | | | | | Canthaxanthin | 0.87 (0.37-2.13) | 0.768 | | | |
| | | | | | | | Total xanthophyll | 1.27 (0.38-4.12) | 0.693 | | | |
| | | | | | | | Provitamin A | 0.38 (0.14-1.00) | 0.051 | | | |
| | | | | | | | Total carotenoid | 0.65 (0.19-2.20) | 0.490 | | | |
| | | | | | | | Retinol | 0.25 (0.04-1.47) | 0.126 | | | |
| | | | | | | | α -tocopherol | 0.27 (0.03-2.31) | 0.241 | | | |
| | | | | | | | β - γ -tocopherol | 0.40 (0.13-1.31) | 0.125 | | | |
| | | | | | | | Total tocopherol | 0.22 (0.02-1.95) | 0.176 | | | |

Table II-1 (2/3)

| 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 | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------|---------------------------------|--|------------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------------|-------------|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Kurahashi et al. (2009) (2) | 1993-2005 | 1998 (7215 men and 12783 women) | Residents in six public health center areas across Japan | Incidence | 101 (69 men and 32 women) | For men | Genistein (tertiles, mg/day) | 26 | 1.00 | 0.80 | Age, area, anti-HCV, HBsAg, smoking, alcohol, intake of coffee and vegetables, menopausal status (in women) | Anti-HCV and HBsAg status was adjusted for. | | | | | | | | | |
| | | | | | | | Low, <12.0 | 16 | 0.78 (0.41-1.49) | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | Middle, 12.0-19.9 | 27 | 1.13 (0.60-2.11) | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | High, >=20.0 | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | Daizein (tertiles, mg/day) | 26 | 1.00 | 0.87 | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | Low, <8.0 | 17 | 0.81 (0.43-1.54) | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | Middle, 8.0-12.7 | 26 | 1.09 (0.58-2.05) | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | High, >=12.8 | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | For women | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | Genistein (tertiles, mg/day) | 6 | 1.00 | 0.03 | | | | | | | | | | | |
| Low, <12.2 | 12 | 2.36 (0.85-6.51) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Middle, 12.2-19.5 | 14 | 3.19 (1.13-9.00) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| High, >=19.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Daizein (tertiles, mg/day) | 5 | 1.00 | 0.01 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Low, <8.1 | 13 | 3.10 (1.07-8.99) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Middle, 8.1-12.5 | 14 | 3.90 (1.30-11.69) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| High, >=12.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Table II-1 (3/3)

| 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 |
|-----------------------------|--------------|----------------------------------|--|------------------|---------------------------|---|--|--------------------|---|-------------|--|---|
| Kurahashi et al. (2009) (3) | 1993-2005 | 19998 (7215 men and 12783 women) | Residents in six public health center areas across Japan | Incidence | 101 (69 men and 32 women) | Retinol (tertiles, median in mg/day) | Lowest, 114.8 Middle, 282.7 Highest, 397.2 | 33 34 34 | 1.00 1.26 (0.76-2.10) 1.07 (0.64-1.79) | 0.65 | Sex, age, area, anti-HCV, HBsAg, smoking, alcohol, body mass index, history of diabetes mellitus, intake of coffee and genistein | Anti-HCV and HBsAg status was adjusted for. |
| | | | | | | α -carotene (tertiles, median in mg/day) | Lowest, 50.4 Middle, 146.6 Highest, 561.2 | 40 28 33 | 1.00 0.73 (0.44-1.22) 0.69 (0.42-1.15) | 0.14 | | |
| | | | | | | β -carotene (tertiles, median in mg/day) | Lowest, 602.2 Middle, 1355.7 Highest, 2319.0 | 39 30 32 | 1.00 0.82 (0.50-1.35) 0.64 (0.38-1.08) | 0.10 | | |
| | | | | | | Vitamin C (tertiles, median in mg/day) | Lowest, 36.4 Middle, 67.8 Highest, 93.9 | 23 34 44 | 1.00 1.74 (0.996-3.06) 1.38 (0.80-2.40) | 0.44 | | |