

Table III. Cohort studies on meat, fish, grain, milk/dairy products 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
Hirayama (1989) (1)	1966-1982	122261 men	95% of the census population in 29 health-center-covered areas in 6 prefectures	Death	788 men (liver cancer) or 123 men (primary liver cancer)	Meat (daily vs. not daily) For liver cancer For primary liver cancer Fish (daily vs. not daily) For liver cancer For primary liver cancer Milk (daily vs. not daily) For liver cancer For primary liver cancer		1.34 (p < 0.05) 1.70 (p < 0.05) 0.96 0.84 1.13 0.98		Age Age Age	HBsAg and anti-HCV were not tested.
Iso & Kubota (2007) (2)	1988-2003	109778 (46178 men and 63600 women)	Residents in 45 areas in Japan	Death	690 (463 men and 227 women)	Beef, men <1/w 1-2/w >=3-4/w Beef, women <1/w 1-2/w >=3-4/w Pork, men <1/w 1-2/w >=3-4/w Pork, women <1/w 1-2/w >=3-4/w	321 82 26 162 29 16 260 117 43 127 53 20	1.00 1.05 (0.78-1.40) 1.07 (0.69-1.65) 1.00 0.85 (0.53-1.36) 1.40 (0.79-2.47) 1.00 0.79 (0.61-1.03) 0.61 (0.42-0.88) 1.00 0.66 (0.46-0.96) 0.54 (0.32-0.91)		Age, study area Age, study area Age, study area	HBsAg and anti-HCV were not tested.

Table III (2/4)

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
						Ham and sausages, men					Age, study area
						<1/w	234	1.00			
						1-2/w	107	0.84 (0.66-1.06)			
						>=3-4/w	53	0.74 (0.55-1.00)			
						Ham and sausages, women					
						<1/w	114	1.00			
						1-2/w	48	0.80 (0.57-1.13)			
						>=3-4/w	28	0.87 (0.57-1.33)			Age, study area
						Chicken, men					
						<1/w	249	1.00			
						1-2/w	113	0.71 (0.56-0.92)			
						>=3-4/w	54	0.76 (0.55-1.05)			
						Chicken, women					
						<1/w	114	1.00			
						1-2/w	56	0.58 (0.41-0.83)			
						>=3-4/w	36	0.74 (0.49-1.11)			Age, study area
						Liver, men					
						<1/w	320	1.00			
						1-2/w	63	0.88 (0.65-1.20)			
						>=3-4/w	17	0.91 (0.55-1.51)			
						Liver, women					
						<1/w	159	1.00			
						1-2/w	23	0.86 (0.53-1.40)			
						>=3-4/w	10	1.20 (0.62-2.32)			
						Fresh fish, men					Age, study area
						<3/w	196	1.00			
						3-4/w	130	0.84 (0.66-1.06)			
						>=5/w	110	0.97 (0.76-1.25)			

Table III (3/4)

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
							Fresh fish, women					
							<3/w	94	1.00			
							3-4/w	60	0.79 (0.56-1.12)			
							>=5/w	51	0.92 (0.64-1.32)			
							Fish paste, men					Age, study area
							<1/w	317	1.00			
							1-2/w	68	0.86 (0.65-1.15)			
							>=3-4/w	26	0.67 (0.44-1.02)			
							Fish paste, women					
							<1/w	143	1.00			
							1-2/w	40	0.91 (0.62-1.36)			
							>=3-4/w	15	0.65 (0.36-1.15)			
							Dried or salted fish, men					Age, study area
							<1/w	247	1.00			
							1-2/w	101	0.91 (0.69-1.21)			
							>=3-4/w	70	0.85 (0.62-1.17)			
							Dried or salted fish, women					
							<1/w	125	1.00			
							1-2/w	45	0.70 (0.47-1.03)			
							>=3-4/w	35	0.70 (0.46-1.08)			
							Rice, men					Age, study area
							<3 bowls/day	146	1.00			
							3-4 bowls/day	228	0.91 (0.73-1.12)			
							>=5 bowls/day	77	0.57 (0.43-0.77)			
							Rice, women					
							<3 bowls/day	83	1.00			
							3 bowls/day	114	0.86 (0.64-1.15)			
							>=4 bowls/day	21	0.50 (0.31-0.82)			

Table III (4/4)

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
						Milk, men					Age, study area
						<3/w	107	1.00			
						3-4/w	110	1.17 (0.89-1.53)			
						>=5/w	203	1.48 (1.16-1.88)			
						Milk, women					
						<3/w	39	1.00			
						3-4/w	59	1.49 (0.99-2.23)			
						>=5/w	109	1.62 (1.12-2.35)			
						Yogurt, men					Age, study area
						<3/w	370	1.00			
						3-4/w	17	1.83 (1.12-3.01)			
						>=5/w	9	0.74 (0.38-1.45)			
						Yogurt, women					
						<3/w	177	1.00			
						3-4/w	14	1.61 (0.92-2.82)			
						>=5/w	9	1.05 (0.53-2.09)			
						Cheese, men					Age, study area
						<1/w	345	1.00			
						1-2/w	30	0.82 (0.56-1.20)			
						>=3-4/w	20	0.95 (0.60-1.50)			
						Cheese, women					
						<1/w	156	1.00			
						1-2/w	18	1.07 (0.65-1.78)			
						>=3-4/w	17	1.55 (0.92-2.60)			
						Butter, men					Age, study area
						<1/w	327	1.00			
						1-2/w	34	0.95 (0.66-1.38)			
						>=3-4/w	35	1.32 (0.92-1.91)			
						Butter, women					
						<1/w	162	1.00			
						1-2/w	14	0.63 (0.36-1.10)			
						>=3-4/w	14	0.79 (0.45-1.38)			

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、膵臓がんに関する疫学的研究の文献検索を行い、これらの罹患に対する影響を系統的に検討した。①食道がんに対しては、熱い飲食物と食道がんリスクとの関連の可能性が示唆されたものの、十分なエビデンスではないことが判明した。現時点では、欧米の知見なども考え、食道がん予防に熱い飲食を避けることを含むことは妥当であると考え、本邦からのさらなる疫学的検討が必要であることが示された。②膵臓がんに関しても、食道がん同様、イソフラボン、ビタミン、カロテノイドの意義を検討したが、データが不十分であることが示され、今後の疫学的な検討が必要であることが明確にされた。

各個研究①食道がん・頭頸部がんに対するアルコール脱水素酵素群の遺伝子多型の飲酒習慣との相互作用を検討する症例対照研究を実施した。既知のアルデヒド脱水素酵素 *ALDH2* 遺伝子多型、*ADH1B*、*ADH1C* 遺伝子多型に加え、*ADH7* (rs3737482)、並びに *ADH4* (rs4148887) 遺伝子多型が日本人集団において頭頸部・食道がん、特に食道がんにおいて、既知の多型と独立して有意な関連を示していることが示された。これらの遺伝子多型の影響は、多量飲酒者ならびに重度喫煙者において強い傾向が認められ、遺伝子環境要因相互作用の可能性が示された。

各個研究②治療前喫煙状況の食道がん治療予後に関する検討を行った。重度喫煙者がそれ以外のものと比べて予後が不良であることが示されたが、この影響が認められたのは化学・放射線治療実施者のみであった。罹患前の生活習慣が予後にも影響を及ぼすことを示す一つのエビデンスであり、がん予防に関する生活習慣の意義付けの一つとなり得る。

各個研究③悪性リンパ腫に対する飲酒、喫煙の影響を大規模症例対照研究により検討した。欧米の研究と同様、飲酒と悪性リンパ腫の間には負の相関が存在することが示された。喫煙に関しては、本検討では強い正の相関が認められた。喫煙との関連は世界的にも、アジア的にも定まった見解が出ておらず、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

I. わが国における食道がんとイソフラボン、ビタミン、カロテノイドとの関連に関する研究

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熱い飲食物との関連に関する評価は定まっている。本邦でも過去、特定地域における食習慣が熱い飲食物との関連を示唆していたが、研究方法、報告方法などの問題のため、明確な記述がなされていなかった。イソフラボン、カロテノイド、ビタミンに関しては、一部のがん種において予防的である可能性が示唆されているが、日本人においてどういう影響があるのかに関しては必ずしも明確ではなかった。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、食道がんと熱い飲食物、イソフラボン、カロテノイド、ビタミンとの関連について、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食道がんに対する熱い飲食物、熱い飲食物の嗜好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、摂取習慣、嗜好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(表 I-1, I-2, 付表 S-17, S-18)

1. 熱い飲食物と食道がんとの関連

コホート研究が2研究、症例対照研究が3研究が抽出対象として選択された。2コホート研究のうち1研究で、緑茶摂取頻度との容量反応性を示す結果が認められたが、同じく高温で摂取することの多いコーヒ

ー摂取頻度では関連が認められなかった。もう一つのコホート研究は、熱いお茶を飲むか飲まないかという二値変数としての検討で有意な差を認めている。症例対照研究は、茶がゆに関する検討が1研究認めるが、飲酒・喫煙状況等の調整が全くできない状態での報告であった。他の2研究では熱い飲食物の嗜好を検討していたが、有意な関連は認められていない。関連の強さは、コホートでは1研究で中等度、1研究が弱い関連であった。また3症例対照研究中、1研究が強い関連、1研究で中くらいの関連、1研究が関連なしであった。

D, E. 考察および結論

日本人集団において、熱い飲食物摂取は食道がんリスクを上昇させる可能性があることが示された。この結果は、WCRF/AICR の報告とは矛盾しない。しかしながら、検討方法に容量反応性の検討の有無、頻度・嗜好の違いが存在し、さらなる検討の必要性が示唆される。

II. わが国における膵臓がんとイソフラボン、ビタミン、カロテノイド摂取との関連に関する研究

A. 研究目的

膵臓がんとイソフラボン、ビタミン、カロテノイド摂取の関連は、WCRF/AICRの報告では十分な評価がなされていない。現時点では、日本人集団における膵臓がんリスクに関するイソフラボン、ビタミン、カロテノイド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、膵臓がんと野菜・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、膵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膵臓がんに対するイソフラボン、ビタミン、カロテノイド摂取の

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、イソフラボン、ビタミン、カロテノイド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(表 II-1, 付表 S-19)

1. 膵臓がん野菜摂取との関連

コホート内症例対照研究1研究が候補に挙がり、抽出対象として選択された。同研究において、ビタミン A、カロテン、ビタミン C、ビタミン E の血清濃度が検討された。三分位による傾向性検定にて、ビタミン C のみが負の相関を示した。イソフラボンに関する検討は行われていなかった。

D, E. 考察および結論

日本人集団において、イソフラボン、ビタミン、カロテノイド摂取と膵臓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. 食道がん・頭頸部がんに対するアルコール脱水素酵素群遺伝子多型の飲酒・喫煙習慣との遺伝子環境要因交互作用を検討する症例対照研究(文献 1)

A. 研究目的

欧米の大規模な分子疫学研究において第 4 番染色体上に存在するアルコール脱水素酵素群 (*ADH1B*, *ADH1C*, *ADH4*, *ADH7*) の遺伝子多型が、アルコール関連がんである頭頸部がんリスクと関連することが示された。本邦ではアルコール脱水素酵素 *ALDH2* の遺伝子多型、*ADH1B*、*ADH1C* 遺伝子多

型に関する関連が報告されているが、*ADH4*、*ADH7* に関する検討は全くなされていない。本件等では、*ADH4*、*ADH7* 遺伝子多型の意義を既知の遺伝子多型の影響を考慮した上で検討し、さらに飲酒・喫煙習慣との遺伝子環境要因交互作用を検討することを目的とした。

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ている大規模病院疫学研究に参加し、頭頸部がん、食道がんと診断された 585 名の患者と同時期に同研究に参加し非がんであることが判明している 1,170 名の対照である。対照は性・年齢に関して頻度分布による適合がなされている。

対象者の生活習慣は自記式質問票により聴取し、遺伝子多型は研究参加時にインフォームドコンセントを得て採取された末梢血サンプルを用いて測定した。

各アルコール脱水素遺伝子多型と疾病との関連は、ロジスティック回帰分析によるオッズ比により検討した。全ての検討においてアルデヒド脱水素酵素 *ALDH2* 遺伝子多型の影響を補正した。交互作用はモデルに交互作用項を入れることにより判定した。

(倫理面での配慮)

この研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析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のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会にて「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

検討を行った全ての遺伝子多型 {*ADH4* (rs4148887, rs3805322)、*ADH1B* (rs1229984)、*ADH1C* (rs698, rs1693482)、*ADH7* (rs284787, rs1154460, rs3737482)} で統計学的に有意な関連が認められた。各遺伝子多型間の連鎖不均衡の検討により、3'側に位置する *ADH7* rs3737482 と 5'側の 6

多型による推定ハプロタイプの検討により最終的に、*ADH7* rs3737482、*ADH4* rs414887を独立した関連を示す遺伝子多型と同定した。Rs3737482では、オッズ比は0.75 (95%信頼区間 0.65-0.87)、rs4148887ではオッズ比は1.57 (1.34-1.83)であった。また両多型は飲酒習慣、喫煙習慣、罹患部位に対して統計学的に有意な交互作用を示していることも明らかとなった。

D, E. 考察および結論

食道がんを含む上部呼吸器消化器系のがんは、その罹患に飲酒、喫煙が強く関わっていることが疫学的な知見から確立されている。これらの影響に影響を与える遺伝的な背景を明らかにすることは、これらの癌の発生メカニズムに関する理解を深めるのみならず、予防の上での個人差を考える上で重要である。

本研究で検討対象とした *ADH4*, *ADH7* は何れもアルコール脱水素酵素に属する酵素である。これらはエタノール以外のアルコールを基質とすることが知られているが、本件等より、エタノールに関しても関与しうることが想像できる。ヨーロッパにおいて実施された頭頸部がんに関する大規模な症例対照研究においても、同様の関連が認められていることから、人種間を越えた一般的なメカニズムが存在するとも言える。*ALDH2* 遺伝子多型との交互作用からも、エタノールからアセトアルデヒドへの一連の酸化反応がこれらのがんの背景となることを示唆するものである。既存の *ADH1B*, *ADH1C* の知識に加えて、新たな知見が加えたことの意義は、将来的な個別化予防を検討する上で重要であると言える。

IV. 食道がんの予後に対する罹患時点での累積喫煙量の影響を検討する研究 (文献2)

A. 研究目的

生活習慣が罹患のみならず、その後の予後にも影響を与えるということに関する検討が各種がんに対して行われるようになった。中でも喫煙習慣は、比較的積極的に検討がなされてきたが、本邦における知見

は必ずしも十分ではない。本検討では、疫学調査において集積された喫煙情報と、治療情報・予後情報をリンクすることにより、累積喫煙量が食道がん予後に及ぼす影響を検討するとともに、さらに主たる治療方法との間に交互作用があるか否かを検討した。

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ている大規模病院疫学研究に参加し、組織学的に食道扁平上皮癌と診断された363名の患者である。

対象者の生活習慣は受診時に自記式質問票により聴取している。喫煙状況、喫煙開始年齢、平均喫煙本数、禁煙時年齢(禁煙者のみ)より累積喫煙量 Pack-year(PY)を算出し、これを関連を検討する曝露要因とした。また臨床情報として、診断時年齢、性、身体活動度(ECOG PS)、腫瘍長径(5cm未満、以上)、臨床病期(UICC: I, II, III or IV)、初回治療(化学・放射線療法、手術療法)を用いた。交絡要因として飲酒状況も検討に加えた。

曝露と生存率との関連は比例ハザードモデルを用いて検討した。累積喫煙量の閾値を感度解析によりPY20以上を重度喫煙と定義し、以後前述の臨床因子、飲酒状況を交絡要因として調整した解析を行った。初回治療と重度喫煙との交互作用は、両者の交互作用項を比例ハザードモデルに投入して検討した。

(倫理面での配慮)

この研究は、愛知県がんセンター倫理審査委員会にて「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」として追跡調査、臨床情報との照合に関する承認を受けている。実施に際して、研究対象者よりインフォームドコンセントを取得している。

C. 研究結果

全体解析において、非重度喫煙者に対する重度喫煙者の多変量調整ハザード比は1.73 (95%信頼区間: 1.12-2.68)であった。

各治療法群内における重度喫煙者と非重度喫煙者間の背景因子の差は、性別、飲酒状況のみで、臨床進行度、腫瘍長径、身体活動度に関して、差は認められなかった。治療法別の生存解析において、化学・放射線療法受療者では非重度喫煙者に対する重度喫煙者の多変量調整ハザード比は 2.43 (1.38-4.27)であったのに対し、手術療法を受けたものでは0.88 (0.4-1.85)と著しいheterogeneityが認められた(p for interaction: 0.041)。

D, E. 考察および結論

欧米において、頭頸部がん予後に対する累積喫煙量あるいは現喫煙状況と予後と化学・放射線療法との間に交互作用が存在することが報告されていた。本邦においては頭頸部がんに関して同様の検討の報告はなく、食道がんに関しても初めての報告となる。疫学的な評価項目が予後因子となり得るということを示した一例とも言える。

がん予防において生活習慣改善の重要性は疑問の余地はない。本研究結果は、がん罹患の危険因子が、更に罹患後の生命予後に影響を与えるということを示したものであり、生活習慣改善の意義付けとして、周知する際の一つの付加的な情報となるであろう。

喫煙状況と予後の関連を検討する場合に、現喫煙状況による影響か、過去喫煙による影響であるかに関しては議論の余地がある。現喫煙状況は大きく過去喫煙状況と相関するため、両者を切り離して評価するためには、強力な禁煙介入を無作為割付試験のような形態で導入して評価するよりないと考えられる。

本研究で認められた、治療法との交互作用に関しては、疾病の生物学的な背景に示唆を与えるものと解釈できよう。手術療法が機械的な病変の除去を主体するのに対し、化学・放射線療法では、物理的・化学的刺激により腫瘍細胞のアポトーシスを誘導、腫瘍の縮小を目指すという特性を持つ。累積喫煙量の影響の影響が後者においてのみ認められたのは、累積喫煙によって誘導される腫瘍の生物学的な振る

舞いを規定しているものと言えるかも知れない。今後さらなる臨床的・生物学的な面からの検討が必要であろう。

V. 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げる疫学研究研究(文献3)。

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りうる。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の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、これらの情報を元に、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。1988年から2005年の間に上記研究に参加し悪性リンパ腫と診断された782症例ならびに、これと性・年齢を適合させた3,910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、飲酒状況、喫煙状況とした。

(倫理面での配慮)

研究は、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エタノール重量換算で非飲酒者と比べて飲酒者は有意に悪性リンパ腫リスクが低いことが示された。これは男女並びに、対象者募集時期(1988-2000, 2001-2005)に関わらず一貫した関連であった。飲酒量、飲酒頻度でも同様に負の相関が認められた。

一方喫煙状況は、悪性リンパ腫と正の相関を示していた。PY で見た場合、PY<5 を基準とした場合のPY20-39、PY40 以上のオッズ比は、1.39 (95%信頼区間 1.07-1.80)、1.48 (1.12-1.95)であった。この傾向は男女とも認められた。

D, E. 考察および結論

悪性リンパ腫と飲酒の負の相関は欧米の疫学研究から示唆されていたが、日本を含むアジアからの検討が乏しかった。本研究は症例対照研究デザインながら比較的大規模な形で飲酒との関連を検討し、同様の結果を認めたものである。後続の日本からの前向き研究においても同様の結果が報告されている。悪性リンパ腫に対する飲酒の生物学的な意義に関しては、今後のさらなる検討を要する。

一方喫煙の悪性リンパ腫に対する影響は必ずしも一貫した結果が世界的に得られているわけではない。本研究では正の相関が明確であったが、関連が確実であるとするには、なおアジア人、日本人における疫学研究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) Oze I, Matsuo K, et al. Impact of multiple alcohol dehydrogenase (ADH) gene polymorphisms on risk of upper aerodigestive tract cancer in a Japanese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1009;18:3097-3102.
- 2) Shitara K, Matsuo K, et al. Heavy smoking history interacts with chemoradiotherapy for esophageal cancer prognosis: a retrospective study. *Cancer Sci* (in press).
- 3) Kanda J, Matsuo K, et al. Association of alcoholic intake and smoking with malignant lymphoma risk in Japanese: A hospital-based case-control study at Aichi Cancer Center. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2522-2527.

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1-1 熱い飲み食物(嗜好含む)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	Author	Year	List No.	Study period	Study population			Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
					Number of subjects for analysis, sex, age	Source of subjects	Event followed						
	Kinjo Y et al.	1998	-1	1965-1981 (17 yrs)	100,840 men 119,432 women 40-70 yrs	Population-based Kagosihima Okayama Hyogo Osaka Aichi Miyagi	Death	328 men 112 women	257 1.0 71 1.5 (1.1-2.0) 87 1.0 25 1.8 (1.1-2.9)	not described not described	age, prefecture and occupation	Hot tea indicates drinking green tea with high temperature. Non-hot tea is drinking green tea with moderate temperature.	
	Ishikawa A et al.	2006	-2	Cohort 1 1984-1992 Cohort 2 1990-1997	Cohort 1 9,008 men 40 yrs or older Cohort 2 17,715 men 40-64 yrs	Population-based Miyagi Pref.	Incidence	Cohort 1 38 cases Cohort 2 40 cases	5 1.0 3 0.69 (0.17-2.91) 9 1.58 (0.52-4.76) 21 1.78 (0.66-4.82) 9 1.0 8 1.22 (0.47-3.19) 6 0.85 (0.30-2.40) 17 1.61 (0.71-3.66)	p=0.11 p=0.31	Adjusted for age, alcohol drinking (never, occasionally, former, daily), green tea (never, 1-2cups/day, 3-4cups/day, ≥5cups/day), coffee (never, occasionally, 1-2cups/d, ≥3 cups/day) and black tea (never, occasionally, ≥1 cups/day)		
								Pooled 1 and 2 Never/occasionally 1-2 cups/day 3-4 cups/day 5- cups/day	1.0 1.03 (0.46-2.28) 1.13 (0.53-2.42) 1.67 (0.89-3.16)	p=0.04			

表12 熱い飲み物(嗜好含む)と食道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)

Author	Year	List No.	Study time, prefecture, subjects age	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments					
				Type and source	Definition						Number of cases	Number of controls			
Kamon SH	1976	(1)	1973-1975	Population-based (Endemic area at Wakayama, Nara, Mie prefecture)	Cases: Mortality cases at subject areas. Controls: Healthy subjects selected at subject areas.	98 cases (M: 56, F:42) No description about age	476 controls (M:253, F:223) No description about age	Gruel (Overall) Not daily Daily	1.0 1.97 (1.23-3.16)	0.0043	Sex, smoking, and bracken fern Calculated Mantel-Haenszel OR based on table 4.				
												Gruel (Male) Not daily Daily	1.0 2.28 (1.24-4.20)	0.0062	Smoking and bracken fern Calculated Mantel-Haenszel OR based on table 4.
Takagi A et al.	(2)	1990-1999	Hospital-based (Hospitalized and completed self-administered questionnaire limited to female Ctr. For Cancer and Cardiovasc. Disease)	Case: Hospitalized and completed self-administered questionnaire limited to female Control: Those selected from list of hospitalized patients who did not have cancer, benign tumor, cardiovascular disease and alcoholic liver diseases.	34 female (age mean: 63.4) 178 female (age mean: 53.1)	Hot food preference reported by relatives. Neither like nor dislike/ dislike like	1.0 1.5 (0.6-3.4)	not described	drinking, smoking, frequency of tooth brushing per day						
										Yokoyama A et al.	(3)	2000-2004	Hospital-based (National Cancer Ctr, National Cancer Ctr, East, Kawasaki Municipal hospital, National Osaka Hospital)	Cases: Histologically confirmed esophageal squamous cell carcinoma within three years from registration (female). Controls: Cancer free males visited two Tokyo Clinics for annual health check-up.	52 (age 40-79) (all female)

表1-1. イソフラボン、カロチノイド、ビタミン摂取と膵臓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)

Author	Year	List No.	Study time, 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	Comments
Lin Y et al.	2005	(1)	2000-2002	Population-based	Cases: Those diagnosed as pancreatic cancer pathologically or clinically Controls: Those randomly selected matched for sex, age residence)	109 (no info for sex, Mean age 64.7 yrs)	218 (no info for sex, Mean age 65.1 yrs)	Vitamin A (IU) Tertile 1 (-1889) Tertile 2 (1889-2790) Tertile 3 (2790-)	1.00 0.66 (0.36-1.20) 1.09 (0.62-1.92)	p=0.73	Matched for age sex and residence Adjusted for age, BMI and P-Y of smoking		
								Carotene (µg) Tertile 1 (-1556) Tertile 2 (1556-2319) Tertile 3 (2319-)	1.00 0.63 (0.35-1.12) 0.80 (0.44-1.46)	p=0.46			
								Vitamin C (mg) Tertile 1 (-92) Tertile 2 (92-160) Tertile 3 (160-)	1.00 0.78 (0.43-1.43) 0.45 (0.22-0.94)	p=0.04			
								Vitamin E (mg) Tertile 1 (-7.5) Tertile 2 (7.5-9.0) Tertile 3 (9.0-)	1.00 0.72 (0.40-1.29) 0.90 (0.50-1.61)	p=0.70			

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

胃などのがんについての系統的レビューとコホートプール解析

研究分担者 笹月 静 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 室長

研究要旨

わが国における胃および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、栄養素(イソフラボン、カロテノイド、ビタミン)と胃および前立腺がんに関する分析疫学研究の知見を整理し、評価を行った。

その結果、イソフラボンと胃がんとの関連に関する論文はなく、カロテノイド、ビタミンについても少数の研究が散見されるにとどまり、それぞれ関連を判定するには不十分であった。同様にカロテノイド、ビタミンと前立腺がんについて関連を判定するにはデータは不十分であったが、イソフラボンとの関連については **possible** であると判定された。

その他、葉酸、食品群(肉、魚、穀類、牛乳・乳製品)、食パターンと胃および前立腺がんに関する分析疫学研究のエビデンスを整理した。

また、糖尿病および関連要因と胃がんとの関連について日本人における知見を整理した結果、関連は **possible** であると判定された。

I. 日本人における栄養素・食品群・食パターンと胃および前立腺がんに関する疫学的知見のレビュー

A. 研究目的

これまでに食事要因と胃および前立腺がんについては野菜・果物、緑茶のほか、食塩(胃)、大豆・乳製品・カルシウム(前立腺)など、一部の限られた要因について知見を整理してきた。食事要因とこれらのがんについての関連をより詳細に、かつ包括的に理解するためにさらに検討要因を栄養素(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・乳製品)、食パターンに拡大し、それぞれのがんとの関連について疫学的知見のレビューを行

った。

B. 研究方法

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・乳製品)、食パターンと胃および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 (↑↑↑もしくは↓↓↓)で表示、以下同様)、moderate (↑↑もしくは↓↓)、weak(↑もしくは↓)、no association (—)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。

(倫理面への配慮)

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

1) 胃がん

i) イソフラボン:コホートおよび症例・対照研究ともに報告はなく、現時点で関連を評価するには insufficient であった。

ii) カロテノイド(表 I-1, 付表 S-20):コホート研究が2件あるのみであった。うち1つの研究で、血中の対数変換後の Canthaxanthin が $1 \mu \text{mol/l}$ 上昇するごとにリスクは 0.50 となることが示された一方、他の研究では男性において α および β カロテンの血中レベルが高いほど胃がんのリスクが低いことが量依存的に示された。判定は insufficient にとどまった。

iii) ビタミン(表I-2, 付表 S-21):コホート研究が2件あるのみであった。いずれのビタミンにおいても関連がみられず、判定は insufficient にとどまった。

iv) その他に、葉酸・肉・魚・穀類・乳製品と胃がんとの関連について疫学研究をレビューしたところ、葉酸(コホート、症例・対照研究ともになし)、肉(コホート研究1件、症例・対照研究2件:表I-3, I-4)、魚(コホート研究1件、症例・対照研究2件:表 I-5, I-6)、穀類(コホート研究1件、症例・対照研究3件:表 I-7,

I-8)、牛乳・乳製品(コホート研究1件、症例・対照研究2件:表 I-9, I-10)、食パターン(コホート研究2件:表 I-11)と、いずれも少数の研究が散見されるのみであった。

v) 糖尿病および関連要因(表 II-1, II-2 付表 S-22, S-23):コホート研究が4件、症例・対照研究が1件みられた。コホート研究では糖尿病および関連要因の指標としておのおの異なる指標が用いられたが(空腹時血糖、糖尿病既往歴、HbA1c、高血糖:空腹時血糖 100mg/dl 以上、または随時血糖 140mg/dl 以上、または治療中)3つの研究において moderate なリスク上昇が見られた。症例・対照研究では糖尿病の過去・現病歴により同様に moderate なリスク上昇が見られた。質の高い研究において関連がかなり一致して見られたことより、この関連については possible と判定された。

2) 前立腺がん

i) イソフラボン(表 III-1, III-2, 付表 S-24, S-25):2つコホート研究で、イソフラボンの一つのダイゼインの代謝物であるイコールについて、血中濃度を3分位にわけたときの低濃度群と比較して、高濃度群で、相対危険度 0.39, 0.60 と有意にリスクが低下していた。一方、1つの症例対照研究で、イコール非産生者と比較して、イコール産生者で、相対危険度 0.66 と統計学的に有意ではないが、リスクが低下していた。関連は possible と判定された。

ii) カロテノイド(表 III-3, 付表 S-26):1つの症例対照研究において、対照群を前立腺肥大のない入院患者群からえらんだデータセットにおいて、 β -カロテン摂取量を4分位にわけたとき、最高摂取群と比較して最低摂取群で、相対危険度 2.88 と統計学的有意にリスクが上昇していた。判定は insufficient にとどまった。

iii) ビタミン(表 III-4, 付表 S-27):1つの症例対

照研究において、対照群を前立腺肥大手術後の患者群からえらんだデータセットにおいて、ビタミン類を2群にわけたとき、高摂取群と比較して低摂取群でレチノールで、相対危険度 1.70 と統計学的に有意ではないが、リスクが上昇し、ナイアシンで、相対危険度 0.56 と統計学的有意にリスクが低下していた。判定は *insufficient* にとどまった。

iv) その他に、葉酸・肉・魚・穀類・乳製品と前立腺がんとの関連について疫学研究をレビューしたところ、葉酸(症例・対照研究1件:表 III-5)、肉(コホート研究2件、症例・対照研究4件:表 III-6, III-7)、魚(コホート研究2件、症例・対照研究1件:表 III-8, III-9)、穀類(コホート研究2件、症例・対照研究3件:表 III-10, III-11)食パターン(研究なし)と、いずれも少数の研究が見られるのみだった。

D. 考察

1) 胃がん

イソフラボンと胃がんについては研究がなく、*insufficient* と判定された。大豆製品についても1研究あるのみであるが、胃がん死亡との間に負の関連が観察されている。地域相関研究においても胃がんと大豆製品との間に負の相関が示されており、今後ホルモンとは関連しないがんにおいてもイソフラボンとの関連を検討することは意義が深いと考えられる。

カロテノイド・ビタミンについても2研究あるのみで、これらを豊富に含む野菜・果物については10研究ほどみられたのとは対照的であった。1つの研究における男女別の解析で α および β カロテンの血中レベルが男性においてそれぞれ *moderate*, *strong* な負の関連がみられた一方で、女性においては関連はみられなかった。これは男女のこれらの栄養素の血中レベルの差異に起因するところも大きいと考えられた。また、別の研究では最終的な結果を、血中の栄養素レベルを対数変換した上で、 $1 \mu\text{mol/l}$ 上昇すると

の胃がん死亡のリスクとして算出しており、異なる結果指標に対する評価は慎重に行うべきであると考えられた。

糖尿病および関連要因と胃がんについては近年研究が蓄積されつつあり、研究数はまだ多くないが、比較的質の高い研究において *moderate* から *strong* な正の関連がかなり一致して見られることから今回の評価となった。考えられる機序としてはヘリコバクター・ピロリ菌感染下での gut ホルモンの変化によりガストリンレベルが上昇し、これが膵臓からのインスリンの分泌を促す可能性があげられている。今後更なる研究による検討が待たれる。

2) 前立腺がん

イソフラボンの主な摂取源である大豆については、WCRF/AICR 報告書によると、*Limited-suggestive* にあげられている。日本人は、欧米人と比較して大豆摂取量が多く、その食習慣により、欧米と比べて日本人の前立腺がん罹患率が低いのではないかと考えられている。動物実験などでは、大豆に多く含まれるイソフラボンのエストロゲン作用により、前立腺がんリスク低下と関連することが示唆されているが、ヒトを対象とした疫学研究では結論が得られていない。今回レビューした日本人での研究では、イソフラボン摂取と前立腺がんの負の関連を示唆する研究がみられたが、研究数はいまだ少ないのが現状である。今後も、研究結果の蓄積が必要である。また、イソフラボンの一つであるダイゼインは、腸内細菌によりイコールに代謝されるが、代謝されない人が 30-50%存在する。イコールはダイゼインよりもエストロゲン活性が高いため、前立腺がんリスクを下げるのが期待されている。血液を用いた2つの研究では、ともに、イコールと前立腺がんリスクに負の関連をみとめた。今後は、イコールに注目した研究も必要であろう。

E. 結論

日本人におけるイソフラボン・カロテノイド・ビタミンと胃がんおよび前立腺がんについて知見を整理し、関連を評価した。イソフラボンと前立腺がんとの関連については possible、その他の関連については insufficient にとどまった。また、糖尿病および関連要因と胃がんについては possible であると評価された。栄養素とこれらのがんとの関連に関する研究は少なく、今後の研究結果の蓄積が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasazuki S, et al. Plasma levels of C-reactive protein and serum amyloid A and gastric cancer in a nested case-control study: Japan Public Health Center-based prospective study. *Carcinogenesis*. 2010 Jan 18. [Epub ahead of print]
- 2) Shimazu T, Sasazuki S, et al. Isoflavone intake and risk of lung cancer: a prospective cohort study in Japan. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jan 13. [Epub ahead of print]
- 3) Takachi R, Sasazuki S, et al. Fruits and vegetables in relation to prostate cancer in Japanese men: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Nutr Cancer*. 2010;62(1):30-9.
- 4) Takachi R, Sasazuki S, et al. Consumption of sodium and salted foods in relation to cancer and cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Clin Nutr*. 2010 Feb;91(2):456-64.

5) Suzuki R, Sasazuki S, et al. Alcohol consumption-associated breast cancer incidence and potential effect modifiers: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Int J Cancer*. 2009 Dec 3. [Epub ahead of print]

6) Inoue M, Sasazuki S, et al. Green tea consumption and gastric cancer in Japanese: a pooled analysis of six cohort studies. *Gut*. 2009 Oct;58(10):1323-32.

7) Inoue M, Sasazuki S, et al. Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev*. 2009 Jun;18(3):240-7.

2. 学会発表

- 1) 倉橋典絵、笹月静 他：食事と肝がん罹患リスクとの関連：JPHC Study、第68回日本癌学会学術総会、2009年10月1－3日、神奈川県横浜市
- 2) 山地大樹、笹月静、他：Methionine synthase A2756G多型と大腸腺腫との関連、第68回日本癌学会学術総会、2009年10月1－3日、神奈川県横浜市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表I-1 カロテノイドと胃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)

Reference	Study period	Study population	Source of subjects	Number of subjects for analysis	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)	1988-2003(11.7 yr)	Inhabitants of a rural area of southern Hokkaido who attended health check-up programs	Inhabitants of a rural area of southern Hokkaido who attended health check-up programs	3204 (1252 men and 1952 women)	Death	17	One unit increase of logarithmically transformed serum value (μmol/l)				Sex, age, smoking, alcohol, serum levels of total cholesterol, triglyceride and alanine aminotransferase activity	
							α-carotene(AC)	1.19 (0.55-2.55)	0.67			
							β-carotene(BC)	0.81(0.41-1.60)	0.55			
							Lycopene(LY)	0.71 (0.37-1.34)	0.29			
							Total carotene(TCA=AC+BC+LY)	0.86 (0.40-1.84)	0.69			
							β-cryptoxanthin(CR)	0.58 (0.28-1.18)	0.14			
							Zeaxanthin & Lutein(ZL)	0.62 (0.25-1.47)	0.28			
							Canthaxanthin(CX)	0.50 (0.27-0.97)	0.04			
							Total xanthophyll(TXA=CR+ZL+CX)	0.45 (0.17-1.21)	0.12			
							Provitamin A(PVA=AC+BC+CR)	0.86 (0.40-1.84)	0.69			
							Total carotenoid(TCAR=TCA+TXA)	0.56 (0.20-1.49)	0.25			
Persson et al. (2008)	1990-2004	nested case-control study of population (JPHC Study)	nested case-control study of population (JPHC Study)	511 cases and 511 controls	incidence	511 men and 511 women	Lutein/Zeaxanthin				Matched for gender, age, study area, blood donation date, and time since last meal at blood donation.Adjusted for family history of gastric cancer, H.pylori status, smoking, BMI, salt intake and highly salted	Among male non-smokers: Beta-Cryptoxanthin : decreased risk (p=0.04)
							Quartile 1	1.00	146			
							Quartile 2	0.91 (0.63-1.31)	138			
							Quartile 3	0.73 (0.49-1.10)	109			
							Quartile 4	0.76 (0.49-1.19)	118	0.14		
							Lycopene					
							Quartile 1	1.00	114			
							Quartile 2	1.45 (1.00-2.12)	169			
							Quartile 3	0.93 (0.60-1.44)	111			
							Quartile 4	1.02 (0.66-1.58)	117	0.55		
							Beta-Cryptoxanthin					
						342 men	Quartile 1	1.00	106			
							Quartile 2	0.96 (0.60-1.52)	90			
							Quartile 3	0.74 (0.44-1.23)	81			
							Quartile 4	0.67 (0.38-1.17)	65	0.12		
						169 women	Quartile 1	1.00	56			
							Quartile 2	0.60 (0.29-1.22)	41			
							Quartile 3	0.44 (0.19-1.04)	36			
							Quartile 4	0.45 (0.17-1.20)	36	0.09		

表I-1 (2/2)

342 men	Alpha-Carotene				
	Quartile 1	116	1.00		
	Quartile 2	86	0.78 (0.49-1.24)		
	Quartile 3	71	0.66 (0.40-1.10)		
	Quartile 4	69	0.60 (0.36-1.00)	0.04	
169 women	Quartile 1	44	1.00		
	Quartile 2	33	0.69 (0.32-1.49)		
	Quartile 3	41	1.00 (0.50-2.02)		
	Quartile 4	51	1.15 (0.56-2.40)	0.49	
342 men	Beta-Carotene				
	Quartile 1	124	1.00		
	Quartile 2	102	0.84 (0.54-1.32)		
	Quartile 3	55	0.35 (0.21-0.60)		
	Quartile 4	61	0.47 (0.27-0.81)	<0.01	
169 women	Quartile 1	49	1.00		
	Quartile 2	40	1.00 (0.46-2.18)		
	Quartile 3	41	1.21 (0.54-2.68)		
	Quartile 4	39	0.76 (0.35-1.70)	0.59	

表1-2 ビタミンと胃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)

Reference	Study period	Study population	Event	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)	1988-2003 (1.7 yr)	3204 (1252 men and 1952 women) rural area of southern Hokkaido who attended health check-up programs	Death	17	One unit increase of logarithmically transformed serum value (µmol/l) Retinol (RE) Alpha-Tocopherol (AT) Beta-γ-gamma-Tocopherol (BT) Total Tocopherol (TTO=AT+BT)		0.88 (0.19-3.76) 0.27 (0.05-1.49) 0.66 (0.24-1.85) 0.24 (0.04-1.40)	0.87 0.14 0.42 0.12	Sex, age, smoking, alcohol, serum levels of total cholesterol, triglyceride and alanine aminotransferase activity	Shorter follow up (10.5yr) but more gastric cancer death (n=207) published in 2005. Results for AC, BC, LY, TCA, CR, and ZL available.
Persson et al. (2008)	1990-2004	511 cases and 511 controls nested case-control study of 36,745 population (JPHC Study)	incidence	51 men and 51 women	Retinol Quartile 1 Quartile 2 Quartile 3 Quartile 4 Alpha-Tocopherol* Quartile 1 Quartile 2 Quartile 3 Quartile 4 Beta-Tocopherol* Quartile 1 Quartile 2 Quartile 3 Quartile 4		1.00 1.29 (0.87-1.91) 1.05 (0.68-1.62) 1.39 (0.90-2.16) 1.00 0.81 (0.54-1.21) 0.93 (0.59-1.47) 1.01 (0.60-1.68) 1.00 0.99 (0.67-1.46) 1.05 (0.71-1.58) 0.94 (0.58-1.51)	0.25 0.91 0.92	Matched for gender, age, study area, blood donation date, and time since last meal at blood donation. Adjusted for family history of gastric cancer, H. pylori status, smoking, BMI, salt intake and highly salted food intake. *Further adjusted for plasma Ch.	Among male non-smokers: Beta-Cryptoxanthin : decreased risk (p=0.04)