

上 0.67 未満(統計学的有意性なし)、または 3) 0.67 以上 1.5 以下(統計学的に有意)、**No association:** 0.67 以上 1.5 以下(統計学的有意性なし)の 4 群に分類した。相対危険度、オッズ比は原則として、男女別摂取量最高群の最低群に対する値を用い、男女別の値が得られない場合には、男女合わせた値を用いた。また、摂取量最高群の最低群に対する相対危険度またはオッズ比が統計学的に有意ではなくとも、摂取量の増加にしたがって相対危険度、オッズ比が上昇または低下するか否かの傾向性の検定(trend *P*)が統計学的に有意である場合には、前述の関連の強さの分類において「統計学的に有意」とみなした。上記の分類とエビデンステーブルから抜粋した情報により、肺がんと穀類・乳類・魚類・肉類摂取、および葉酸との関連を総括評価するためサマリーテーブルを作成した。サマリーテーブル中では、関連の強さを **Strong:** ↑↑↑または↓↓↓、**Moderate:** ↑↑または↓↓、**Weak:** ↑または↓、**No association:**—の記号で示した。

(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(付表 S8-16)

肺がん和穀類、乳類、魚類、肉類の摂取、および葉酸との関連に関するコホート研究はそれぞれ 2、3、5、5、0 研究(巻末サマリーテーブルおよび引用文献リスト参照)、症例対照研究は同じく 1、3、5、5、1 研究(同)が同定された。

サマリーテーブルにコホート研究、症例対照研究の研究成績を要約したが、肺がんリスクと各食品群摂取との間に研究間で一致性のある関連はみられなかったことに加え、わが国における研究論文自体がなお少ないことから、穀類、乳類、魚類、肉類摂取、および葉酸すべてについてエビデンスは不十分(*insufficient*)と判定した。

## II. 日本における肺がん和受動喫煙、アスベスト曝露、

## 糖尿病、心理要因との関連に関する疫学研究のレビュー

### A. 研究目的

International Agency for Research on Cancer (IARC) は、受動喫煙およびアスベストを Group 1 (Carcinogenic to humans) の物質と分類している。とりわけ肺がんは、受動喫煙やアスベスト曝露と関連する代表的ながんとして国際的な評価が確立しているが、わが国における疫学研究のレビューは少ない。そこで肺がんリスクと受動喫煙、アスベスト曝露との関連について、わが国でこれまでに実施された分析疫学研究の成績をレビューした。あわせて他部位のがんでリスクとの関連が指摘されている、糖尿病、心理要因についても検討した。

### B. 研究方法

医学文献データベース(PubMed および医学中央雑誌 Web 版)を用いて、わが国における肺がん和受動喫煙、アスベスト曝露、糖尿病、心理要因との関連に関する分析疫学研究の論文(2010 年までの論文。主に英文、一部和文を含む)を検索した。研究をコホート研究和症例対照研究に分けた上で、その成績を表(エビデンステーブル)に要約した。

(倫理面での配慮)

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

### C. 研究結果

#### 1. 肺がん和受動喫煙との関連

コホート研究 5 研究(エビデンステーブル[以下同じ]: 表 II-1)、症例対照研究 5 研究(表 II-2)が検索された。すべての研究で対象者は非喫煙者であった。エビデンスの判定は今後実施する予定である。

#### 2. 肺がん和アスベスト曝露との関連

コホート研究 4 研究(表 II-3)、症例対照研究 2 研究(表 II-4)が同定された。コホート研究はすべて、アス

ベストに曝露すると考えられる職域集団の追跡調査であり、一般人口を基準とした標準化死亡比(SMR)をリスクの指標として用いていた。エビデンスの判定は今後実施する予定であるが、多くの研究において、アスベスト曝露群での肺がんリスク上昇が認められた。

### 3. 肺がんと糖尿病、心理要因との関連

肺がんと糖尿病との関連に関するコホート研究(表 II-5)、症例対照研究(表 II-6)、肺がんと心理要因との関連に関するコホート研究(表 II-7)、症例対照研究(表 II-8)はすべて1研究ずつのみが検索された。

## III. 日本における肺がんと野菜・果物摂取との関連に関する疫学研究のレビュー(再実施)添付資料:別刷

### A. 研究目的

日本における肺がんと野菜・果物摂取との関連に関しては、すでに平成17年度に分析疫学研究のレビューを行い、エビデンスを野菜摂取については不十分(*insufficient*)、果物摂取については可能性あり(*possible*)と判定した。

しかしこのレビューでは、関連の強さを判定する際、摂取量最高群の最低群に対する相対危険度、オッズ比のみを用い、また複数の食品(群)あるいは組織型についての結果が一研究で示されている場合には、関連がもっとも強いものを用いた。そのため、1) 摂取量最高群・最低群以外の情報は無視される、2) ある研究は、ある組織型についての一食品(群)のリスク指標だけで代表され、他の情報は使用されない、3) 異なる食品(群)についての相対危険度、オッズ比は研究間で比較できない、4) 多くの食品(群)について検討している研究では、偶然に有意な関連が観察される可能性が高くなる、などの問題点が指摘された。

そこで、1) 研究間で共通性のある食品(群)についてのみ検討する、2) 関連の強さの判定にあたり、摂

取量の増加にしたがって相対危険度、オッズ比が上昇または低下するか否かの傾向性の検定結果(*trend P*)も考慮する、3) 男女別または男女合わせた分析結果のみを検討する(これらが論文から得られない場合は、メタ・アナリシスにより、男女別または男女合わせたリスク指標を推定する)など、レビュー方法の改善を行い、肺がんと野菜・果物摂取との関連に関する分析疫学研究のレビューを再度行った。

### B. 研究方法

基本的に「I. 日本における肺がんと穀類・乳類・魚類・肉類摂取、葉酸の関連に関する疫学研究のレビュー」と同様の方法を用いた。ただし検討対象とする食品(群)は、3つ以上の研究間で共通して検討されているものとした。また検討は、男女別または男女合わせた分析結果についてのみ行い、これらが論文から得られない場合には、メタ・アナリシスにより、男女別または男女合わせたリスク指標を推定した。さらに *trend P* がレビュー対象論文に示されていない場合は、論文中の相対危険度やオッズ比から、重み付き回帰を用いて推定した(回帰係数の標準誤差は固定)。

### C. 研究結果

肺がんと野菜・果物摂取との関連に関するコホート研究は6研究、症例対照研究は4研究が同定された。3研究以上で共通して検討されている食品(群)は、緑黄色野菜と果物類であり、今回はこれらを検討対象食品群とした。

サマリーテーブルにコホート研究、症例対照研究の研究成績を要約した。緑黄色野菜については、コホート研究では対象3研究中1研究、症例対照研究では2研究中1研究で *Weak* の負の関連を認めた。一方、果物類については、コホート研究では4研究中2研究、症例対照研究では4研究中1または2研究が *Weak* の負の関連と判断された。これらの結果および国際的な動向などから、エビデンスを緑黄色野菜については不十分(*insufficient*)、果物摂取については可能性あり(*possible*)と判定した。

#### D, E. 考察および結論

これまで肺がんと多くの食事要因について、わが国における分析疫学研究のレビューを実施してきたが、エビデンスは果物摂取が可能性あり(possible)と判断された以外はすべて不十分(insufficient)であった。これには論文数の少なさのみならず、研究のほとんどが任意に選ばれた食品レベルの摂取頻度にもとづくものであるため、複数の研究の所見を統合して評価することが困難なことも理由として考えられる。肺がんリスクと食事要因との関連を検討するためには、栄養素や食品群レベルの推定摂取量(たとえば1日あたりの野菜総摂取量[g])など、研究間で比較性のある指標にもとづく研究が望まれる。

肺がんと受動喫煙、アスベスト曝露、糖尿病、心理要因との関連については、今回はエビデンステーブルの作成にとどめた。ただしアスベスト曝露は多くの研究でリスク上昇との関連を認め、わが国においても肺がんの重要なリスクファクターと考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Wakai K, Matsuo K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Sasazuki S, Shimazu T, Sawada N, Inoue M, Tsugane S for the Research Group for

the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Lung cancer risk and consumption of vegetables and fruit: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence from Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2011 (in press).

##### 2. 学会発表

- 1) 若井建志、内藤真理子、内藤 徹、川村 孝、小島正彰、中垣晴男、梅村長生、横田 誠、花田信弘：糖尿病診断歴とがん罹患リスク—歯科医師コホート研究(LEMONADE Study)による検討—。がん予防学術大会 2010 札幌、平成 22 年 7 月 15-16 日、札幌
- 2) Wakai K, Naito M, the LEMONADE Study Group: Consumption of vegetables, fruit and legumes and overall cancer risk among Japanese: the LEMONADE Study. The 69th Annual Meeting of the Japan Cancer Association, September 22-24, 2010, Osaka.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1-1 肺がんと受動喫煙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	Study No.	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths	Index of ETS	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Hirayama T	1981	1	1965-1979	91,540 non-smoking married women	General population	Death	174 women	Husband's smoking habits	Non-smokers Ex-smokers 1-19 cigarettes/day Current smokers ≥ 20 cigarettes/day	32	1.00	p = 0.002	Age and husband's occupation	
Hirayama T	1984	2	1965-1981	91,540 non-smoking married women	General population	Death	200 women	Husband's smoking habits	Non-smokers Ex-smokers 1-14 cigarettes/day Current smokers 15-19 cigarettes/day Current smokers ≥ 20 cigarettes/day	37 17 58 24 64	1.00 1.36 (0.85-2.18) 1.42 (1.01-2.01) 1.58 (0.98-2.38) 1.91 (1.34-2.71)	p = 0.004	Age	Relative risk: figures in parenthesis show 90% CIs.
Nishino Y, et al.	2001	3	1984-1992	9,675 lifelong nonsmoking women	General population	Incidence	24 women	Husband's smoking habits	Non-smokers Smoking	13 11	1.00 1.8 (0.67-4.6)		Age, area, alcohol, green and yellow vegetable intake, fruit intake, meat intake, and past history of lung diseases	
Ozasa K.	2007	4	1988-2003	Male nonsmokers	Participants in health check-ups, general population, or other	Death	58 men	ETS at home	None ≤ 1-4 /week Almost every day ≥ 3 hours/day	12 10 2 2	1.00 1.48 (0.57-3.84) 0.45 (0.09-2.22) 5.29 (1.03-27.2)		Age and study area	
								ETS at places other than home	None ≤ 1-4 /week Almost every day	12 11 5	1.00 0.94 (0.41-2.17) 0.97 (0.31-3.00)			
								ETS in childhood	None From household members	13 20	1.00 0.76 (0.34-1.43)			
								ETS at home	None ≤ 1-4 /week Almost every day ≥ 3 hours/day	42 21 46 10	1.00 0.84 (0.49-1.46) 1.06 (0.68-1.64) 1.12 (0.55-2.28)			
								ETS at places other than home	None ≤ 1-4 /week Almost every day	70 26 7	1.00 0.88 (0.54-1.37) 0.77 (0.35-1.72)	p = 0.14		
								ETS in childhood	None From household members	96 38	1.00 0.93 (0.64-1.40)			
Kurahashi N, et al.	2008	5	1990-2004	28,414 lifelong nonsmoking women	General population	Incidence	109 women	Husband's smoking habits	Never Former Current Current smokers < 20 cigarettes/day Current smokers ≥ 20 cigarettes/day Current smokers with < 30 pack-years Current smokers with ≥ 30 pack-years < 1 time/week ≥ 1 times/week Almost never Workplace only Husband only Husband Never Former Current Current smokers < 20 cigarettes/day Current smokers ≥ 20 cigarettes/day Current smokers with < 30 pack-years Current smokers with ≥ 30 pack-years < 1 time/week ≥ 1 times/week Almost never Workplace only Husband only Husband	25 28 56 14 41 17 36 77 30 17 60 22 15 21 46 13 33 16 28 60 20 12 3 48 17	1.00 1.12 (0.63-1.98) 1.34 (0.81-2.21) 1.02 (0.51-2.04) 1.47 (0.87-2.49) 1.05 (0.55-2.02) 1.46 (0.85-2.50) 1.00 1.32 (0.85-2.04) 1.00 2.74 (1.11-6.76) 1.49 (0.84-2.62) 1.61 (0.83-3.11) 1.00 1.50 (0.73-3.09) 2.03 (1.07-3.86) 1.73 (0.77-3.88) 2.20 (1.13-4.28) 1.86 (0.86-4.01) 2.06 (1.04-4.10) 1.00 1.16 (0.69-1.97) 1.00 1.21 (0.26-5.55) 1.79 (0.90-3.55) 1.93 (0.88-4.23)	p = 0.02	Age, study area, alcohol consumption, family history of lung cancer, and menopausal status	

表 11-2. 肺がんの発症率との関連に関する症例対照研究(エビデンステーブル)

Author	Year	References	Study time	Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Index of ETS	Category	Relative risk (95%CI) or p	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Akiba S, et al.	1986	6	1971-1980	Cohort members of atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki	Cases: ascertained from cancer registries, mortality, surgical and autopsy files, and medical records; controls: randomly selected from cohort members of atomic bomb survivors	94 female cases; in never smokers	270 never smoking women	Husband's smoking habits	Never smoked Ever smoked	1.0 1.5 (1.0-2.5)	p=0.06	Matched for year of birth ( $\pm 2$ years), sex, residence, and participation in medical examinations	Relative risk: figures in parentheses show 95% CI.
Katada H, et al.	1988	7	NA	Hospital-based (inpatients in a hospital)	Cases: pathologically identified; controls: in-patients other than those with cancer	17 female cases; in never smokers	17 never smoking women	Contact with smokers at home almost every day Present + past Present Past Present + past Present Past	No Yes No Yes No Yes No Yes No Yes No Yes	(NS) (NS) (NS) 1.0 7.4 (p < 0.1) (NS) (NS) (NS) 1.0 12.0 (p < 0.1)		Matched for age ( $\pm 2$ years)	
Shimizu H, et al.	1988	8	1982-1985	Hospital-based (4 hospitals in Niigoya)	Cases: pathologically identified; controls: in-patients other than those with lung cancer	90 female cases; in never smokers	163 never smoking women	Husband's smoking at home Father's smoking at home Mother's smoking at home Husband's father's smoking at home Husband's mother's smoking at home Children's smoking at home Siblings' smoking at home Someone's smoking at workplace	Not smoked Smoked Not smoked Smoked Not smoked Smoked Not smoked Smoked Not smoked Smoked Not smoked Smoked Not smoked Smoked	1.0 1.1 (NS) 1.0 1.1 (NS) 1.0 4.0 (p < 0.05) 1.0 3.2 (p < 0.05) 1.0 0.8 (NS) 1.0 0.8 (NS) 1.0 0.8 (NS) 1.0 1.2 (NS)		Matched for hospital, age ( $\pm 1$ years), and date of admission	

Sobue T	1990	9	1986-1988 Hospitals in Osaka Prefecture	156 nonsmoking female lung cancer patients without established smoking-related diseases	156 nonsmoking female lung cancer patients with other diseases	ETS during childhood	Father: not smoked Smoked 0.79 (0.52-1.21)	Age and years of education	
						ETS in adulthood	Mother: not smoked Smoked 1.33 (0.74-2.37)		
							Others: not smoked Smoked 1.18 (0.76-1.84)		
							smoked Smoked 1.13 (0.78-1.63)		
							Others: not smoked Smoked 1.37 (1.07-2.31)		
Kiyoham C, et al.	2003	10	1997-2001 Hospital-based (4 study centers and their affiliated hospitals)	138 nonsmoking female lung cancer patients without cancer	259 female patients with other diseases	Husband's smoking habits	<40 pack-years 40+ 1.00 1.33 (0.81-2.19)	Matched for hospital and age (within the same 5-year strata)	

表 II-3 肺がんリスク因子と職業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	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths	Item	Category	Number among cases	SMR (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Morinaga, et al	1990	1	1964-1987	73 men and 135 women	Workers in a factory manufacturing asbestos yarn and cloth	Death	2 men and 1 woman	All workers Employment	≥ 1 years before 1964	3	6.81 (p < 0.05)		Age, sex and calendar year	
Morinaga, et al	1991	2	1975-1987	325 men and 460 women	Workers who used asbestos in 56 factories in Osaka Prefecture	Death	5 men and 3 women	All workers Men Women		8	8.11 (p < 0.05)		Age, sex and calendar year	
Suiv, et al	1997	3	1973-1993	17,344 men and 10,344 women	Male members of the Construction Worker's Health Insurance Society	Death	36 men	All workers Exposure to asbestos	Frequent Medium Less	5	3.88 (1.68-7.65)		Age, sex and calendar year	
Nururuddeen, et al	1999	4	1947-1996	90 male ladders and 139 male boiler repairers	Workers in a US Navy shipyard in Japan	Death	5 men	All Duration of employment	< 12 years ≥ 12 years	5	2.75 (1.08-6.48)		Age and calendar year	CI: 90% CI CI: 90% CI
							5 men	All Duration of employment	< 15 years ≥ 15 years	5	2.30 (0.61-7.46)			
										1	1.83 (0.72-4.33)			
										4	0.93 (0.10-4.63)			CI: 90% CI CI: 90% CI

表 II-4 肺がんとアスベスト曝露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				Confounding variables considered		Comments				
Year	No.	Study period	Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Item	Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Minowa, et al	1991	1	1978-1987: Hospital-based (Yokosuka Kosei Meishin)	Cases: male fetal cases confirmed microscopically; controls: male fetal cases without cancer or pneumoconiosis	96 men	86 men	Asbestos exposure	Not exposed Suspected Exposed	1.00 1.96 (NS) 2.41 (p < 0.05)	p < 0.05	Age and smoking history	
					55 men with Kreyberg I lung cancer			Not exposed Suspected Exposed	1.00 1.94 (NS) 3.40 (p < 0.05)	p < 0.01		
					41 men with Kreyberg II lung cancer			Not exposed Suspected Exposed	1.00 1.16 (NS) 1.72 (NS)	NS		
Yamaguchi, et al	1992	2	1989-1995: Hospital-based (3 major hospitals)	Cases: histologically confirmed; controls: inpatients with diseases other than lung cancer	117 men and 27 women	479 men and 179 women	Asbestos exposure	No Yes	1.00 1.94 (0.49-7.78)		Controls were matched with cases for the admitted hospital, sex and age (5-year category)	

Kreyberg I: SQ, SM and LA; Kreyberg II: AD and others.

表 II-5 肺がんと糖尿病との関連に関するコホート研究 (エビデンステーブル)

References		Study population				Confounding variables considered		Comments					
Year	No.	Study period	Number of subjects for	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths	Item	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Kikuchi, et al.	2007	1	1988-2005 (506,810 men)	Participants in health person-years for check-ups, general population, or others (714,216 person-years for women)	Death	745 men	Medical history of diabetes	No Yes	698 47	1.00 0.80 (0.59-1.07)		Age and study area	
						231 women		No	215	1.00			
								Yes	16	1.31 (0.78-2.19)			

表 II-6 肺がんと糖尿病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				Confounding variables considered		Comments				
Year	No.	Study period	Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Item	Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Kuniki, et al	2007	1	1988-2000: Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: identified by means of cancer registries; controls: first-visit outpatients without cancer	1,101 male incident cases	14,199 men	Medical history of diabetes	Yes vs. No	1.53 (1.22-1.93)		Age, BMI, drinking and smoking habits, exercise, bowel movement, family history of lung cancer, family history of diabetes, dietary restriction, and intakes of raw vegetables, greasy foods, and snacks	
					419 female incident cases	33,569 women		Yes vs. No	1.61 (1.01-2.55)			
					84 male incident cases with family history of DM	1,126 men with family history of DM		Yes vs. No	1.71 (0.96-3.06)			
					44 female incident cases with family history of DM	3,008 women with family history of DM		Yes vs. No	2.19 (0.86-5.62)			

表 II-7 肺がんと心理要因との関連に関するコホート研究 (エビデンステーブル)

References		Study population				Event followed	Number of incident cases or deaths	Item	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Year	No.	Study period	Number of subjects	Source of subjects										
Tanno, et al.	2007	1	1988-2007: 30,685-32,922 men	Participants in health	Death	560-623 men	Do you have 'ikigai' in your life?	No Maybe yes Definitely yes or yes	1.06 (0.76-1.47) 1.00 1.02 (0.86-1.22)			Age and study area		
							Are you quick to judge?	No Maybe yes Yes	1.21 (0.94-1.56) 1.00 1.07 (0.89-1.28)					
							Do you feel stress during your daily life?	No Maybe yes Definitely yes or yes	1.01 (0.82-1.25) 1.00 0.93 (0.73-1.17)					
							Do you hurry to complete your daily work?	No Maybe yes Definitely yes or yes	1.20 (0.92-1.56) 1.00 1.04 (0.87-1.23)					
							Are you likely to be angry?	No Maybe yes Yes	0.97 (0.75-1.26) 1.00 0.97 (0.78-1.20)					
							Do you enjoy your life?	No Maybe yes Definitely yes or yes	0.73 (0.41-1.29) 1.00 1.00 (0.84-1.18)					
							Do you feel you are trusted by someone?	No Maybe yes Definitely yes or yes	0.87 (0.67-1.14) 1.00 0.78 (0.64-0.96)					
							Do you wish to have your life again?	No Maybe yes Definitely yes or yes	0.95 (0.77-1.18) 1.00 0.95 (0.78-1.15)					
			43,869-46,689 women			159-175 women	Do you have 'ikigai' in your life?	No Maybe yes Definitely yes or yes	0.90 (0.50-1.60) 1.00 0.98 (0.71-1.35)					
							Are you quick to judge?	No Maybe yes Yes	1.10 (0.70-1.71) 1.00 1.14 (0.79-1.64)					
							Do you feel stress during your daily life?	No Maybe yes Definitely yes or yes	1.08 (0.74-1.58) 1.00 0.57 (0.34-0.95)					
							Do you hurry to complete your daily work?	No Maybe yes Definitely yes or yes	0.99 (0.59-1.65) 1.00 0.94 (0.69-1.29)					
							Are you likely to be angry?	No Maybe yes Yes	1.10 (0.74-1.64) 1.00 0.88 (0.53-1.46)					
							Do you enjoy your life?	No Maybe yes Definitely yes or yes	1.21 (0.56-2.61) 1.00 1.18 (0.86-1.62)					
							Do you feel you are trusted by someone?	No Maybe yes Definitely yes or yes	0.83 (0.50-1.37) 1.00 0.93 (0.63-1.36)					
							Do you wish to have your life again?	No Maybe yes Definitely yes or yes	1.04 (0.71-1.53) 1.00 1.54 (1.06-2.23)					



表 II-8 肺がんと心理要因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				Item (Grossarth-Maticek Personality types)		Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Author	Year	No.	Study perio.	Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Category			
Nagano, et al	2001	1	1998	Hospital-based (one hospital)	Cases: inpatients with a diagnosis made by pulmonary oncologists; controls: health check-up examinees	95 men and women	596 men and women	0-3 4-6 7+	1.00 0.95 (0.55-1.62) 0.54 (0.28-1.05)	p = 0.09	Age, sex, job status, educational level, and smoking status
								0 1-2 3+	1.00 1.58 (0.82-3.04) 1.61 (0.81-3.20)	p = 0.22	
								0-1 2-3 4+	1.00 1.29 (0.69-2.38) 1.20 (0.65-2.21)	p = 0.60	
								0-6 6.5-8 8.5+	1.00 0.89 (0.49-1.61) 1.07 (0.56-2.07)	p = 0.81	
								0-5 6-7 8+	1.00 1.27 (0.71-2.27) 1.00 (0.53-1.90)	p = 0.99	
								0 1 2+	1.00 1.05 (0.59-1.86) 1.31 (0.71-2.40)	p = 0.40	

Type 1: tendency to react to stress with feelings of hopelessness and depression.

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)  
分担研究報告書

生活習慣改善による乳がん予防法の開発に関する研究

研究分担者 永田知里 岐阜大学大学院医学系研究科 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穀類、乳製品、食パターンに関する分析疫学研究のレビューを行った。穀類に関し前向き研究は1つ、ケース・コントロール研究1つ、乳製品摂取では、前向き研究は1つ、ケース・コントロール研究4つ、食パターンではケース・コントロール研究1つのみと、どれも研究数が少なく、評価を行うにはデータ不十分であり、エビデンスは *insufficient* と判断された。

小児期の食習慣は成人におけるがんの発症にも関わると考えられ、早期の食生活への介入は重要と考えられる。しかし、小児の栄養摂取の把握自体不十分で、また栄養因子と健康指標との関連について疫学研究の知見も少ない。今回、今後の疫学研究に適用すべく、小児の各種栄養素摂取量の推定を可能とする食物頻度調査票を開発し、妥当性、再現性の評価を行った。また、幼児を対象に海藻摂取量と尿中ホルモン値の関連を評価し、女兒において海藻摂取量と女性ホルモン値について負の相関を認めた。

I. 日本人における穀類、乳製品、食パターンと乳がんリスクに関する研究レビュー

パターンについて、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。

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いる。既に乳がんの確立された危険因子は月経出産関連事項であり、行動変容に結びつけ得るものでない。生活習慣の中から乳がんリスクに関わる要因を見つけ予防へとつなぐことが重要であろう。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、ビタミン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、穀類、乳製品、食

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、乳がんと穀類、乳製品、食パター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(表 I-1-5, 付表 S-17-21)

## 1. 穀類と乳がん

前向き研究は1つ、ケース・コントロール研究は1つと数が少ない。これらの研究をエビデンステーブル(表 I-1、I-2)とサマリーテーブル(付表 S-17,18)に示す。米、パンあるいは蕎麦が含まれているが、コホート研究では関連性は認められず、ケース・コントロール研究のパンの摂取量について有意に高いオッズ比が示された。

## 2. 乳製品と乳がん

前向き研究は1つ、ケース・コントロール研究は4つである(表 I-3、I-4) (付表 S-19,20)。前向き研究では乳製品類に含まれる食品として、牛乳、バター/チーズが含まれているが、どれも乳がんとの関連性は認められなかった。ケース・コントロール研究では、2つに乳製品群あるいは牛乳に有意なリスク減少が示された。

## 3. 食パターンと乳がん

ケース・コントロール研究1つのみである(表 I-5) (付表 S-21)。因子分析により4つの食パターンが同定されが、prudent、fatty、Japanese、salty のうち prudent のパターンが有意なリスク減少と関連していた。

## D. E. 考察、結論

穀類には食物繊維が含まれる一方、精製によってグリセミックインデックスの高い食品もある。未だ研究数は少なくさらに研究が必要である。

乳製品については乳がんリスクと負の関連性を報告する研究も認められたが、ケース・コントロール研究に限られる。そもそもコホート研究が1つのみと少ない。乳製品中にはカルシウム、共役リノール酸などリスク低下を期待される物質が含まれる一方、リスク上昇に関わるとされるエストロゲン、IGF-I を含むとい

った知見も報告されている。欧米での研究を主に行われたレビューでは特に乳がんリスクとの関連性は一貫していない。

個々の栄養素や食品に注目だけでなく、トータルダイエツをパターンとして把握することも重要である。但し、パターン化の方法も様々であり、妥当性やその解釈について検討するのは多くの研究が必要と思われる。

## II. 小児を対象とした食物摂取頻度調査票の開発と妥当性・再現性評価

### A. 研究目的

小児期の生活習慣、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。しかし、小児期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日本において対象者数が少ないものに限られている。大きなサンプルサイズを必要とする疫学研究には、食習慣の評価に食物摂取頻度調査票(FFQ)が多く用いられているが、日本の小児を対象に妥当性の評価されたFFQは発表されていない。今回、小児を対象にFFQを開発し、まずは5-6歳用の version について妥当性を評価することを目的とした。

### B. 研究方法

既に成人用に開発し、高山スタディで用いられているFFQを基に小児用に食品項目やポーションサイズを追加、変更した。合計162項目の料理、食品、飲料について過去6ヶ月の子供の平均的な摂取頻度(「全くあるいは殆ど」から「一日2回」まで8段階)とポーションサイズ(3つの選択肢)について母親あるいは保護者に尋ねるものである。幼稚園や小学校での給食、おやつについても9つの食品群、6つのスナック菓子について頻度と一回摂取量を尋ねている。

FFQの妥当性・再現性評価の研究は、5-6歳児の母親を対象としたが、参加者の子供の年齢はすべて6歳で計47名となった。全員が幼稚園・保育園あるいは小学校に通っている。6ヶ月の研究期間の最初と最後にFFQ、この間に2ヶ月ほどの間隔で3日間食事記録を依頼した。妥当性は2回目のFFQと2回の3日間食事記録から推定される各栄養素摂取量の比較により、再現性は2つのFFQからの推定量の比較により評価した。

(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

妥当性の指標である Spearman 相関係数は  $\alpha$  トロフェロール 0.05 からレチノール 0.59 の範囲で、中央値は 0.40 であった。一価不飽和脂肪酸、ビタミン C、D、E は 0.30 以下の相関係数値となった。再現性の指標である intraclass correlation はすべての栄養素について 0.50 以上であった。

#### D. 考察

5-6歳児のトータルダイエツトを把握するFFQの妥当性に関する研究は海外で5つであった。成人用の WillettFFQや BlockFFQを基にしたものが、このうち4つである。どれも妥当性の標準として食事記録あるいは 24 時間思い出し法を用い比較している。基にしたFFQが同じでも、期間の設定が1ヶ月から1年など条件も異なり、妥当性の結果は様々であるが、概して成人に比べ低い相関しか得られていない。例えば脂肪摂取について本FFQは良好な結果が得られていないが、1ヶ月の食事習慣を尋ねた1研究のみ高い相関が得られているが、他の研究は相関係数が 0.30 以下と同様な結果である。小児では成長に伴い食生活の変化が大きく、概して栄養摂取の把握

は困難と思われる。

#### E. 結論

小児用のFFQを開発した。栄養素によってはその摂取量推定の妥当性に制限があるものの、疫学研究に使用可能である。一価不飽和脂肪酸、ビタミンC、D、Eの摂取量推定には改良が望まれる。

#### II. 幼児を対象としたがん予防法の開発に関する研究

##### A. 研究目的

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。本研究では幼児を対象に、望ましい食習慣を見出し、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。前年度までに、がん予防に有効と考えられる野菜、果物、大豆摂取について、一般健康児を対象に摂取量を把握するとともに、その規定因子やバイオマーカーとの関連を評価した。今回、海藻類の摂取と尿中ホルモンとの関連を評価した。

##### B. 研究方法

某幼稚園に通う3-6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を尋ねた。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。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。男児 223 名、女児 194 名が研究に参加した。幼児における尿中ホルモン (estrone, estradiol, testosterone, DHEA, 5-androstene-3 $\beta$ , 17 $\alpha$  diol) の値は小さく高感度の LC-MS/MS 法でこれらを測定した。

(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

男児では、海藻類摂取量と各尿中ホルモン値との有意な関連性は認められなかったが、女児において尿中エストロン値と弱いものの有意な負の関連が認められた。

男女とも同時に測定した血圧との関連だが、摂取量の多い者に有意に低い血圧値が認められた。

### D. E. 考察、結論

実験研究に見られる海藻の抗酸化作用や抗変異原性から、海藻摂取が乳がんリスクを下げるという仮説があるものの疫学研究は極めて少ない。乳がんを中心に中心的な役割を果たすエストロゲンとの関連は重要であろうが、これも研究は少なく、小児における研究の報告は見当たらない。幼児期におけるホルモン値のその後のがんなどの生活習慣病への関与は明確にされていないものの、今回の横断研究から得られた結果が因果関係を伴うものであるかは興味深い。海藻摂取による血圧低下作用も示唆されたので、介入研究を行い、同時に尿中ホルモンへの影響も評価する価値がある。

### 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* 2010;20:83-9.
- 2) Wada K, Nakamura K, Sahashi Y, Masue T, Ando

K, Nagata C. Soy Intake and Urinary Sex Hormone Levels in Preschool Japanese Children. *Am J Epidemiol* (in press)

#### 2. 学会発表

- 1) 辻美智子、中村こず枝、玉井裕也、和田恵子、佐橋祐佳里、渡辺香織、大土早紀子、安藤京子、永田知里。幼児の food neophobia および苦味感受性と野菜、果物、大豆摂取量との関連。第 21 回日本疫学会

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1-1. 穀類と乳がんとの関連に関するコホート研究(エビデンステーブル)

References Author	Study period year	Study population Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered
Key et al. 1999	1969-1993	34,759	Atomic-bomb survivors	Incidence	427	Rice ≤1/week 2/week ≥3/week Unknown	30 225 153 19	1.00 1.24 (0.85-1.81) 1.13 (0.76-1.68) 1.27 (0.71-2.27)		Adjusted for: Age, calendar period, city and age at time of bombing and radiation dose.
						Bread ≤1/week 2/week ≥3/week Unknown	309 15 2 101	1.00 1.01 (0.60-1.70) 1.66 (0.44-6.16) 0.84 (0.67-1.06)	0.71	

表1-2. 穀類と乳がんとの関連に関する症例対照研究(エビデンステーブル)

References author	Study time year	Study subjects Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI)	p for trend	Confounding variables considered
Kikuchi et al. 1990	1990	Hospital-based (2 hospitals)	Cases: histologically confirmed hospital controls and participants in Controls:	49	49	Rice Low High	1.00 0.93		Matched (1:1) for age(±3)
						Bread Low High	1.00 1.60	<0.05	
						Buckwheat Low High	1.00 1.14		
						Other dishes of Low High	1.00 1.12		

表1-3. 乳製品と乳がんとの関連に関するコホート研究(エビデンステーブル)

References Author	Study period year	Study population Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered
Key et al. 1999	1969-1993	34,759	Atomic-bomb survivors	Incidence	427	Milk ≤1/week 2-4/week ≥5/week Unknown	150 85 121 71	1.00 1.06 (0.81-1.39) 0.96 (0.76-1.22) 0.87 (0.66-1.16)	0.77	Adjusted for: Age, calendar period, city and age at time of bombing and radiation dose.
						Butter/cheese ≤1/week 2-4/week ≥5/week Unknown	179 79 62 107	1.00 1.27 (0.97-1.66) 1.13 (0.85-1.51) 1.13 (0.89-1.45)	0.23	

表1-4 乳製品と乳がんとの関連に関する症例対照研究(エビデンステーブル)

References	author	year	Study time	Study subjects Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI)	p for trend	Contounding variables considered
Hirohata et al.		1985	NA	Hospital-based (National Kyushu Cancer Center, Kyusyu Univ, Fukuoka Univ, Kurume Univ, National Fukuoka Central Hospital)	Cases: histologically confirmed cases; hospital control without history of cancer and benign breast disease, neighbourhood	212	424	Milk and milk products	Mean intake Cases: 25g/wk Hospital controls: 29g/wk Neighbourhood controls: 21g/wk		Matched (1:2) for : Age (±5 yrs); Adjusted for: age, weight, menopause, and
Kikuchi et al.		1990		Hospital-based (2 hospitals)	Cases: histologically confirmed hospital controls and participants in .....	49	49	Milk Low High Cheeze Low High Butter Low High	1.00 1.16 1.00 1.23 1.00 1.50		Matched (1:1) for age(±3
Kato et al.		1992	1990-1991	Hospital-based (10 large hospitals in 8 prefectures)	Cases: histologically confirmed hospital controls without hormone-related cancers	908	908	Dairy products ≤1-2/wk 3-4/wk Daily p for trend Dairy products ≤1-2/wk 3-4/wk Daily p for trend Dairy products ≤1-2/wk 3-4/wk Daily p for trend	1.00 0.64 (0.48-0.86) 0.71 (0.56-0.89) 0.006 1.00 0.62 (0.42-0.91) 0.89 (0.65-1.21) 0.663 1.00 0.71 (0.45-1.13) 0.54 (0.38-0.76) <0.001		Matched (1:1) for : Age(±3
Hirose et al		2003	1988-2000	Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: cancer-free	2,385	19,013	Milk Almost never Occasionally 1 time/day >=2 times/day p for trend Milk Almost never Occasionally 1 time/day >=2 times/day p for trend	1.00 1.00 0.95 (0.81-1.11) 0.85 (0.72-0.99) 0.82 (0.66-1.03) 0.02 1.00 0.99 (0.82-1.21) 0.91 (0.75-1.10) 0.70 (0.55-0.89) 0.0004		Adjusted for: age, visit year, family history, age at menarche, parity and age at first birth Adjusted for: age, visit year, family history, age at menarche, age at menopause, parity and age at first birth, and BMI.

表1-5.食パター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	year	Study time		Study subjects		Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
		1988-2000	2007	Hospital-based (Aichi Cancer Cases: histologically confirmed)	Type and source								
Hirose et al	2007	1988-2000	2007	Hospital-based (Aichi Cancer Cases: histologically confirmed)	22333	1885	22333	Prudent	1.00		Adjusted for: age, visit year, motivation, BMI, menopausal status, parity, age at menarche, age at first full-term pregnancy,		
								Q1	0.89 (0.78-1.01)				
								Q2	0.85 (0.74-0.97)				
								Q3	0.73 (0.63-0.84)				
								Q4			<0.00		
								Fatty	1.00				
								Q1	1.12 (0.98-1.28)				
								Q2	0.97 (0.84-1.11)				
								Q3	0.99 (0.85-1.14)		0.41		
								Q4					
								Japanese	1.00				
								Q1	1.16 (1.01-1.33)				
								Q2	1.10 (0.96-1.27)				
								Q3	1.04 (0.90-1.20)		0.76		
								Q4					
								Salty	1.00				
								Q1	1.08 (0.95-1.24)				
								Q2	1.04 (0.91-1.19)				
								Q3	1.04 (0.90-1.19)		0.76		
								Q4					



厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)  
分担研究報告書

生活習慣改善による肝がん予防法の開発に関する研究

研究分担者 田中恵太郎 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野 教授

研究要旨

わが国における肝癌と肉・魚・穀類・牛乳・乳製品摂取、糖尿病および職業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。肉・魚・穀類・牛乳・乳製品については、2つのコホート研究が検索されたのみで、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が、データは不足しており、いずれの食品についても「データ不十分(insufficient)」と判定した。糖尿病については、新たに4つのコホート研究が検索され、全てで肝癌との強い正の関連が報告されていたが、国際的な状況も鑑みて、判定は今まで通り「ほぼ確実(probable)」に留める事とした。職業については、6つのコホート研究が検索され、銅精錬作業従事者における有意なリスク上昇、 $\beta$ -ナフチラミン暴露者におけるリスク上昇(有意でない)が報告されていた。建設作業員、歯科医、理容師のコホート研究では肝癌リスクの増大は観察されていなかった。この他、個別研究として、佐賀市民約12,000人を対象として実施しているコホート研究のベースラインデータを用い、がん罹患と関連する事が報告されている血中高感度CRPと食事パターンの関連を検討した。この結果、野菜・果物摂取が多いhealthy patternの人にCRPが低下する傾向を認め、healthy patternが炎症の抑制と関連している可能性が示唆された。

I. わが国における肝癌と肉・魚・穀類・牛乳および乳製品摂取との関連に関する疫学的研究の総括

A. 研究目的

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先に報告した。今回は、その他の食品群(肉・魚・穀類・牛乳および乳製品)と肝癌の関連について系統的レビューを行い、サマリーテーブルを作成し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)

肝癌と肉・魚・米・パン・シリアル・牛乳・乳製品に関する研究、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(statically 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、検討した要因が肝臓に關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

肝臓と肉・魚・穀類・牛乳および乳製品摂取との関連については2つのコホート研究のみ(いずれも一般住民を対象)が検索され、その結果を表S-22に示した。肉類については、1つのコホート研究で中等度のリスク上昇(↑)が観察されていたのに対して、もう1つの研究では豚肉と関連した中等度のリスク低下(↓↓)が報告されていた。魚類については、1つの研究でfish pasteに関連した軽度のリスク低下(↓)が観察されていた以外は、関連無し(—)であった。穀類については、1つの研究で米飯摂取に関連した中等度のリスク低下(↓↓)が報告されていた。牛乳および乳製品については、1つの研究で牛乳およびチーズ摂取に関連した軽度(↑)から中等度(↑↑)のリスク上

昇が観察されていたのに対して、もう1つの研究では牛乳飲用との関連は見られていなかった。

### D. 考察および結論

上記の2つのコホート研究は、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。したがって、肝臓と肉・魚・穀類・牛乳および乳製品摂取との関連については、いずれについても"データ不十分(insufficient)"と判定した。

## II. わが国における肝臓と糖尿病に関する疫学的研究の総括(再評価)

### A. 研究目的

糖尿病と肝臓の関連については、先に"ほぼ確実(probable)"という評価を行った。近年、この関連に関する報告が増えてきており、今回改めて文献検索を行って、その再評価を行った。

### 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) 肝臓と糖尿病に関する研究、2) 日本に住んでいる日本人を対象にした研究、3) コホート研究、症例対照研究などの分析疫学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、先に述べた通りである。

(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

今回新たに4つのコホート研究が検索された(Table II-1, II-3; 文献番号10, 12, 13, 14)。1つは一般住民を対象としており(文献番号10)、残り3つは

慢性肝疾患患者を対象としていた(文献番号 12, 13, 14)。いずれの研究においても、糖尿病と肝癌罹患リスクの間に強い正の関連を認めていた(↑↑↑)。全体としては、14 のコホート研究の内、8 つで強い正の関連(↑↑↑)、2 つで中等度の正の関連(↑↑)、2 つで弱い正の関連(↑)、2 つで関連なし(-)であった。また症例対照研究については、全体で4つの研究の内、2 つで強い正の関連(↑↑↑)、1 つで中等度の正の関連(↑↑)、1 つで弱い正の関連(↑)が観察されていた。

#### D. 考察および結論

今回、新たに一般住民の大規模コホートばかりでなく、肝炎ウイルス感染を考慮した 3 つの慢性肝疾患患者の追跡研究でも糖尿病と関連した強い肝癌リスク増加が観察されており、判定を"確実(convincing)"にすべきかどうか議論された。研究班の結論としては、国際的な状況も加味して、今回の判定としては"ほぼ確実(probable)"のままに留める事とした。

### III. わが国における肝癌と職業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

塩化ビニルモノマー、有機溶剤(トリクロルエチレンなど)、ヒ素への職業性暴露が肝癌罹患リスクを増大させる事が報告されている。また、血液などを介して肝炎ウイルスへの暴露の機会が高いと考えられる職業への従事(歯科医など)が肝癌の危険因子となる可能性が考えられる。今回、わが国における職業と肝癌の関連について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、肝癌と職業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。

(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

肝癌と職業の関連については、6 つのコホート研究が検索された(Table III-1)。1 つの研究において、銅精錬作業従事者(ヒ素に暴露する)において統計学的に有意な肝癌リスク上昇(ただし転移性・原発部位不詳を含む)が観察されていた。2 つの研究において、β-ナフチラミン暴露者にリスク上昇傾向を認めていたが、統計学的に有意でなかった。その他、3 つの研究が、それぞれ建設作業員、歯科医、理容師における肝癌リスクを検討していたが、いずれにおいても肝癌リスクの増大は観察されていなかった。

#### 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、また肝癌罹患数が少ないためリスクの推定値(観察数/期待数の比)が非常に不安定であり、その意味での制約がある。職業と肝癌に関する研究数は少なく、今後さらなるデータの蓄積が必要である。

### IV. 食事パターンと高感度 CRP の関連に関する検討

#### A. 研究目的

C-reactive protein (CRP)は急性炎症マーカーであるが、その上昇ががん罹患と関連する事が報告されている。近年、食事要因と CRP の関連が検討されており、n-3 多価不飽和脂肪酸、食物繊維、野菜、果物、魚の摂取が CRP の低下と関連する事が幾つかの研究で報告されている。また、食事パターンとして、野菜・果物・魚の摂取が多い healthy pattern (あるいは prudent pattern)の人に CRP の低下傾向がある事も報告されているが、わが国においてこの関連に関する報告は少ない。今回、地域住民集団約 10,000 名の横断的研究に基づいて、食事パターンと血清高感度 CRPとの関連について検討した。

## B. 研究方法

対象者は、日本多施設共同コホート研究(Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study, J-MICC Study)－佐賀地区－のベースライン調査への参加者である。J-MICC Study は、全国で約 10 万人の対象者を 20 年間にわたって追跡し、がん・循環器疾患などの生活習慣病および寿命に関係する生活習慣や遺伝的素因(遺伝子多型)を明らかにする事を主な目的としている。旧佐賀市(2005 年 10 月 1 日の周辺町村との合併前)に現住所をおく者で、調査参加時の年齢が 40 才から 69 才までの男女を対象とした。ベースライン調査は、2005 年 11 月から 2007 年 12 月にかけて実施した。住民基本台帳から該当者を抽出し、まず郵送により研究協力の依頼を行い、協力の意志がある者について、公民館などの調査場所に来て頂き、説明文書と口頭で研究協力の諸条件を説明して同意を得た後に調査を実施した。全体として 61447 名に協力依頼を行い、最終的に 12078 名(男性 5081 名、女性 6997 名)の参加を得た(協力率 19.7%)。

対象者への協力依頼内容は、生活習慣・病歴などに関する調査票への記入、血液検査と遺伝子解析のための採血、血圧測定、身長・体重・体脂肪率・腹囲・臀囲の計測、加速度計(ライフコーダ)による身体活動量の測定、および長期間の健康状況に関する追跡調査である。食習慣・飲酒・喫煙などの生活習慣は、調査当日に調査員(看護師など)が自記式調査票(あらかじめ記入して持参してもらう様に対象者へ依頼)と面接により確認した。調査当日に採血を行い、-80℃にて凍結保存した血清を用いて高感度 CRP を測定した。

今回の検討では、高感度 CRP あるいは食習慣のデータが得られなかった者(n = 53)、炎症関連疾患(心血管疾患、癌、肝疾患、慢性腎不全)の既往がある者(n = 1552)、消炎鎮痛剤服用者(n = 328)、高感度 CRP が 3000 ng/mL 以上の者(n = 592)、エネルギー摂取量が 500 kcal/day 未満あるいは 3500 kcal/day 以上の者(n = 8)を除いた 9545 名(男性 3905 名、女性 5640 名)を解析の対象とした。

データ解析は統計解析パッケージ SAS を用いて全て性別に行った。まず、因子分析により男女共 5 つの食事パターンを抽出した。さらに、共分散分析により、年齢、飲酒、喫煙、身体活動量(加速度計から推定)、body mass index (BMI)を補正して、各食事パターンスコアの五分位別に高感度 CRP の補正平均値を推定すると共に、重回帰分析により傾向性の検定を行った。なお高感度 CRP は分布が右に偏っていたため、対数変換値を結果変数として用い、このため補正平均値は幾何平均値として表した。

(倫理面での配慮)

研究計画は、佐賀大学医学部および名古屋大学医学部(J-MICC Study 全体研究としての承認を必要とするため)の倫理審査委員会の承認を受けた。また、J-MICC Study－佐賀地区－の研究責任者および研究担当者(全て佐賀大学医学部教員)が説明文書を用いて研究参加に関する諸条件に関する説明を行い、対象者からあらかじめ書面による研究参加の同意を得た上で、調査を実施した。

## C. 研究結果

対象者(男性 3905 名、女性 5640 名)の平均年齢は男性 55.7 才、女性 55.1 才であった。Table IV に抽出された 5 つの食事パターン(healthy, Western, seafood, bread, dessert)の各食品項目に対する因子負荷量(相関係数)を示した。各食事パターンで因子負荷量が高かった食品は以下の通りである: 1) healthy pattern: 野菜、果物、魚、豆腐など; 2) Western pattern: 肉、卵、マヨネーズ、揚げ物など; 3) seafood pattern: 貝類、いか、たこ、エビ、カニ、魚卵、魚など; 4) bread pattern: パン、マーガリン、コーヒーなど; 5) dessert pattern: 菓子類、果物など。

Table V に各食事パターンと高感度 CRP の関連を示した。年齢、飲酒、喫煙、身体活動量、BMI の全ての要因を補正した場合、男性においては healthy pattern (傾向性 P = 0.01)、bread pattern (P = 0.06)、dessert pattern (P < 0.01)と高感度 CRP の間に負の関連が見られたのに対し、seafood pattern では正の関連が観察された(P = 0.02)。一方、女性において