

は、healthy pattern で負の関連(P = 0.06)が見られたのに対して、Western pattern では正の関連(P = 0.06)が観察された。

D. 考察

本研究は、高感度 CRP と食事パターンに関する研究としては最も規模の大きいものの一つである。男女共に観察された healthy pattern と高感度 CRP の負の関連は、従来の結果と一致するものである。また、女性において観察された Western pattern と高感度 CRP の正の関連は、海外での幾つかの研究においても観察されている。一方、男性において観察された seafood pattern と高感度 CRP の正の関連は予期しないものであった。先行研究では、魚に含まれる n-3 多価不飽和脂肪酸あるいは魚の摂取と高感度 CRP の間に負の関連が報告されており、この意味で予期していた方向とは逆であった。ただ、先に日本において行われた 1 つの研究においても、我々と同様な傾向が観察されている。Bread pattern は男性で高感度 CRP の低下と関連する傾向があったが、bread pattern はエネルギー摂取量の低下と関連する傾向があり、この事が関与している可能性がある。Dessert pattern は、男性のみにおいて高感度 CRP の低下と強く関連していた。Dessert pattern は果物の摂取と相関しており、果物中の何らかの栄養素が関与している可能性が考えられる。

E. 結論

日本人男女における healthy pattern は慢性炎症の抑制に関与している可能性がある。性別に関連された他の食事パターンとの関連(男性で bread pattern, dessert pattern との負の関連、seafood pattern との正の関連; 女性で Western pattern との正の関連)については、交絡要因の関与を十分に考慮した上で、さらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hara M, Tanaka K, et al. Factors influencing participation rate in a baseline survey of a genetic cohort in Japan. *J Epidemiol* 2010; 20: 40-45
- 2) Nakamura K, Tanaka K, et al. Optimal cutoff values of waist circumference and the discriminatory performance of other anthropometric indices to detect the clustering of cardiovascular risk factors for metabolic syndrome in Japanese men and women. *Environ Health Prev Med* 2011; 16: 52-60
- 3) Nanri H, Tanaka K, et al. Association between dietary pattern and serum C-reactive protein in Japanese men and women. *J Epidemiol* (in press).

2. 学会発表

- 1) 中村和代, 田中恵太郎, 他. 喫煙状況および受動喫煙状況と高感度 CRP の関連: J-MICC Study -佐賀地区-, 第 21 回日本疫学会学術総会、2011 年 1 月 21-22 日、北海道札幌市
- 2) 南里妃名子, 田中恵太郎, 他. 食事パターンと ADRβ2 および ADRβ3 遺伝子多型が HbA1c に与える影響、第 21 回日本疫学会学術総会、2011 年 1 月 21-22 日、北海道札幌市
- 3) 原めぐみ, 田中恵太郎, 他. PPARG 遺伝子の Pro12Ala 多型と HbA1c との関連、第 21 回日本疫学会学術総会、2011 年 1 月 21-22 日、北海道札幌市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table II-1. Cohort studies on diabetes mellitus 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)	Confounding variables considered	Comments
Tsukuma et al. (1987) (1)	1970-1982	858 (484 men and 374 women)	Diabetic patients admitted for education at Osaka Prefectural Hospital	Study population	Death	20 (19 men and 1 woman)	O/E ratio for men O/E ratio for women	19 1	9.50 (P < 0.01) 1.49 (NS)	Age, observation period	HBsAg and anti-HCV were not tested.
Sasaki et al. (1996) (2)	1960-1993	1939 (1200 men and 739 women)	Patients with NIDDM at Osaka Seijinbyo Center	Study population	Death	73	O/E ratio for liver cancer	73	3.02 (P < 0.01)	Sex, age, observation period	HBsAg and anti-HCV were not tested.
Kato et al. (1997) (3)	?-1995	542 (329 men and 213 women)	Patients with chronic hepatitis or cirrhosis due to hepatitis B or C virus infection	Study population	Incidence	Not described	Chronic hepatitis No diabetes Diabetes Liver cirrhosis No diabetes Diabetes	(N = 355) (N = 30) (N = 325) (N = 187) (N = 39) (N = 148)	1.00 1.73 (NS) 1.00 1.17 (NS)	No adjustment	The relative risks were not described in the original paper and were estimated by one of the authors (KT). All patients were HBsAg-positive and/or anti-HCV positive.

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)	Confounding variables considered	Comments
Ohata et al. (2003) (4)	1980-2000	161 (106 men and 55 women)	Patients with chronic hepatitis or cirrhosis due to HCV infection	Incidence	70	No diabetes Diabetes	1.00 1.58 (0.62-3.99)	Sex, age, body mass index, drinking, ALT, HCV serotype, HCV core titer, interferon treatment, cirrhosis, histological grading, steatosis	All patients were anti-HCV-positive and HBsAg-negative.	
Uetake et al. (2003) (5)	1988-2000	91 men	Patients with HBsAg(-) anti-HCV(-) alcoholic cirrhosis at Jikei University Hospital	Incidence	13 men	No diabetes Diabetes	1.00 0.75 (0.22-2.51)	No adjustment	The relative risk was not described in the original paper and was estimated by one of the authors (KT). All patients were HBsAg-negative, anti-HCV-negative, and alcoholic.	

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)	Confounding variables considered	Comments
Inoue et al. (2006) (6)	1990-2003	97771 (46548 men and 51223 women)	Inhabitants in 10 public health center areas	Incidence	432 (312 men and 120 women)	For men No diabetes Diabetes	For men No diabetes Diabetes	260 52	1.00 2.24 (1.64-3.04)	Age, study area, history of cerebrovascular disease, history of ischemic heart disease, smoking, drinking, body mass index, leisure time, physical activity, green vegetable, coffee	HBsAg and anti-HCV were not tested.
Khan et al. (2006) (7)	1977-2002	1989 (908 men and 1081 women)	Residents of Tanno and Sohbetu towns of Hokkaido	Death	8 (6 men and 2 women)	Normal IGT Diabetes	Normal IGT Diabetes	1 5 2	1.00 11.36 (1.31-98.38) 3.38 (0.30-38.73)	Sex, age, albumin, hypertension treatment	HBsAg and anti-HCV were not tested.
Muto et al. (2006) (8)	Not described	622 (294 men and 328 women)	Patients with decompensated cirrhosis who had hypoalbuminemia	Incidence	89	No diabetes Diabetes	No diabetes Diabetes	1.00 1.57 (1.00-2.45)	1.00 1.57 (1.00-2.45)	Treatment group (BCAA supplementation and diet therapy)	Anti-HCV and probably, HBsAg status was available but was not adjusted for.

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)	Confounding variables considered	Comments
Torisu et al. (2007) (9)	1978-2005	47 men	Patients with alcoholic cirrhosis at Toranomon Hospital	Incidence	9 men	No diabetes Diabetes	4 5	1.0 21.7 (2.4-193.7)	Age	All patients were HBsAg-negative, anti-HCV-negative, and alcoholic.	
Kikuchi (2007) (10)	1988-2003	109778 (46178 men and 63600 women)	Residents in 45 areas in Japan	Death	566 (383 men and 183 women)	For men No diabetes Diabetes	310 73	1.00 2.58 (1.98-3.35)	Age, study area	HBsAg and anti-HCV were not tested.	
Ohki et al. (2008) (11)	1994-2006	1431 (727 men and 704 women)	Patients with positive HCV-RNA at Tokyo University Hospital	Incidence	340	No diabetes Diabetes	160 23	1.00 1.26 (0.92-1.71)	Age, sex, alcohol, body mass index, serum albumin, bilirubin, ALT, prothrombin time, platelets, alpha-fetoprotein	All subjects were anti-HCV-positive and HBsAg-negative.	
Ikeda et al. (2009) (12)	1976-2004	82 (67 men and 15 women)	Patients with non-B, non-C cirrhosis at Toranomon Hospital	Incidence	16	No diabetes Diabetes	1.00 3.89 (1.22-12.47)	Sex, age, serum HBV-DNA, total alcohol intake		All subjects were HBsAg-negative and anti-HCV-negative.	

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)	Confounding variables considered	Comments
Konishi et al. (2009) (13)	1992-2006?	197 (126 men and 71 women)	Patients with HCV who had interferon therapy at Ehime University Hospital	Incidence	18	Based on 75g OGTT Normal/IGT DM pattern		1.000 4.627 (1.677-12.766) GTP	Age, hepatic fibrosis stage, γ -GTP	All subjects were anti-HCV-positive and HBsAg-negative.
Kawamura et al. (2010) (14)	1987-2007?	2058 (1317 men and 741 women)	Hepatitis C virus-positive, noncirrhotic patients treated with interferon at Toranomon Hospital	Incidence	73	No diabetes Diabetes		1.00 2.00 (1.05-3.84)	Sex, age, virologic response to interferon therapy, aspartate aminotransferase, α -fetoprotein, platelet count	All subjects were anti-HCV-positive and HBsAg-negative.

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

Reference	Study period	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or p)	Confounding variables considered	Comments
		Type and source	Definition				
Shibata et al. (1998) (1)	1992-1995	Hospital-based (Kurume University Hospital)	Cases: confirmed as HCC by histological, angiographical, and/or other findings;	115 males	115 male HCs and 115 male CCs	Matched (1:1) for sex, age (± 5 yrs for HCs and ± 3 yrs for CCs), residence (for HCs), and time of hospitalization (for HCs) No adjustment.	The relative risk was not described in the original paper and was estimated by one of the authors (KT). Anti-HCV and HBsAg status was not available for CCs.
			Hospital controls (HCs): inpatients without chronic hepatitis or cirrhosis in 2 general hospitals in Kurume;		Based on CCs No diabetes Diabetes		
Matsuo et al. (2003) (2)	1995-2000	Hospital-based (Kurume University Hospital)	Cases: confirmed as HCC by histological, angiographical, and/or other findings;	222 (177 men and 45 women)	326 HCs (177 men and 149 women) and 222 CCs (177 men and 45 women)	Matched for sex (1:4 for female HCs and 1:1 for other controls), age (± 5 yrs for HCs and ± 3 yrs for CCs), residence (for HCs), and time of hospitalization (for HCs) Adjusted for matching factors, history of blood transfusion, smoking, and drinking	The relative risk was not available for CCs.
			Hospital controls (HCs): inpatients without chronic hepatitis or cirrhosis in 2 general hospitals in Kurume;		Males based on CCs No diabetes Diabetes Females based on CCs No diabetes Diabetes		

Reference	Study period	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or p)	Confounding variables considered	Comments	
		Type and source	Definition					Number of cases
Kuriki et al. (2007) (3)	1989-2000	Hospital-based (Aichi Cancer Center Hospital)	Cases: patients with primary liver cancer (International Classification of Diseases, 10th revision: C22);	340 (265 men and 75 women)	47768 (14199 men and 33569 women)	Men	No matching	Anti-HCV and HBsAg status was unknown.
			Hospital controls: first-visit outpatients without past/present history of cancer				No diabetes Diabetes	Adjusted for age, body mass index, drinking and smoking habits, physical exercise, bowel movement, family history of liver cancer, family history of diabetes, dietary restriction, raw vegetable intake, greasy food intake, and snacking
Ohishi et al. (2008) (4)	1970-2002	Nestled case-control (atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki)	Cases: patients with incident HCC who had stored serum samples available;	224 (136 men and 88 women)	644 (387 men and 257 women)	Diabetes 10 years before diagnosis	Matched (1:3) for sex, age, city, time and method of serum storage, and radiation exposure	HBsAg and anti-HCV status was adjusted for.
			Controls: survivors without HCC who had stored serum samples available			No Yes	Adjusted for matching factors, hepatitis virus infection, alcohol consumption, smoking, coffee, body mass index, and radiation dose to the liver	

Table II-3. Summary of cohort studies on diabetes mellitus and liver cancer among Japanese

Reference	Study period	Study population				Event	Number of incident cases or deaths	Magnitude of association
		Sex	Number of subjects	Age range	Age range			
Tsukuma et al. (1987) (1)	1970-1982	men women	484 374	Not specified Not specified	Not specified	Death Death	19 1	↑↑↑ -
Sasaki et al. (1996) (2)	1960-1993	men and women	1939	Not specified	Not specified	Death	73	↑↑↑
Kato et al. (1997) (3)	?-1995	men and women	335 (chronic hepatitis) 187 (cirrhosis)	Not specified Not specified	Not specified	Incidence Incidence	Not described Not described	↑ -
Ohata et al. (2003) (4)	1980-2000	men and women	161 (HCV-associated chronic hepatitis or cirrhosis)	Not specified	Not specified	Incidence	70	↑
Uetake et al. (2003) (5)	1988-2000	men	91 (alcoholic cirrhosis)	34-72 yr	34-72 yr	Incidence	13	-
Inoue et al. (2006) (6)	1990-2003	men women	46548 51223	40-69 yr 40-69 yr	40-69 yr 40-69 yr	Incidence Incidence	312 120	↑↑↑ ↑↑↑
Khan et al. (2006) (7)	1977-2002	men and women	1989	30-77 yr	30-77 yr	Death	8	↑↑
Muto et al. (2006) (8)	Not described	men and women	622 (decompensated cirrhosis)	20-75 yr	20-75 yr	Incidence	89	↑↑
Torisu et al. (2007) (9)	1978-2005	men	47 (alcoholic cirrhosis)	Not specified	Not specified	Incidence	9	↑↑↑
Kikuchi (2007) (10)	1988-2003	men women	46178 63600	40-79 yr 40-79 yr	40-79 yr 40-79 yr	Death Death	383 183	↑↑↑ ↑↑↑
Ohki et al. (2008) (11)	1994-2006	men and women	1431 (HCV-associated chronic liver disease)	Not specified	Not specified	Incidence	340	-
Ikeda et al. (2009) (12)	1976-2004	men and women	82 (non-B, non-C cirrhosis)	34-80 yr	34-80 yr	Incidence	16	↑↑↑

Reference	Study population						Magnitude of association
	Study period	Sex	Number of subjects	Age range	Event	Number of incident cases or deaths	
Konishi et al. (2009) (13)	1992-2006?	men and women	197 (patients with HCV)	Not specified	Incidence	18	↑ ↑ ↑
Kawamura et al. (2010) (14)	1987-2007?	men and women	2058 (HCV-positive, noncirrhotic patients)	15-72 yr	Incidence	73	↑ ↑ ↑

Table II-4. Summary of case-control studies on diabetes mellitus and liver cancer among Japanese

Reference	Study period	Study subjects			Magnitude of association
		Sex	Age range	Number of cases	
Shibata et al. (1998) (1)	1992-1995	men	40-69 yr	115	115 community controls ↑ ↑ ↑
Matsuo et al. (2003) (2)	1995-2000	men	40-75 yr	177	177 community controls ↑ ↑
		women	40-75 yr	45	45 community controls ↑ ↑
Kuriki et al. (2007) (3)	1989-2000	men	>=18 yr	265	14199 ↑ ↑ ↑
		women	>=18 yr	75	33569 ↑ ↑ ↑
Ohishi et al. (2008) (4)	1970-2002	men and women	Not specified	224	644 ↑

Table III-1. Cohort studies on occupation 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	O/E ratio (95%CI or p)	P for trend	Confounding variables considered	Comments
Tokudome & Kuratsune (1976) (1)	1949-1971	2675 men	Workers at a metal refinery in Ooita prefecture	Death	20 (2 primary cancers in the liver and biliary passages)	For cancer of liver (primary, secondary, and unspecified) Copper smelting Ferro-nickel smelting Transport or maintenance Copper or lead electrolysis, sulfuric acid production Clerical	11 1 5 2 1	3.37 (P < 0.01) 5.00 2.14 4.55 1.27		Calendar year, age	HBsAg and anti-HCV status was unknown.	
Morinaga et al. (1990) (2)	1970-1986	604 men	Workers who had been engaged in manufacturing and/or handling benzidine and/or beta-naphthylamine at two factories in Osaka city	Death	4	For cancer of liver (primary) and biliary passages Copper smelting Ferro-nickel smelting Transport or maintenance Copper or lead electrolysis, sulfuric acid production Clerical	4 2 1 0	0.86 or 0.76 4.48 (NS) 10.00 -		Calendar year, age	HBsAg and anti-HCV status was unknown.	

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	O/E ratio (95%CI or p)	P for trend	Confounding variables considered	Comments
Naito et al. (1995) (3)	1935-1992	437 men	Dyestuff workers exposed to one or more of benzidine, beta-naphthylamine, alpha-naphthylamine, and dianisidine at a single factory in an urban area of Japan	Death	5 men	For benzidine	0	-		Calendar year, age	HBsAg and anti-HCV status was unknown.
						For benzidine use	2	1.0 (0.1-3.7)			
						For beta-naphthylamine manufacture	2	3.4 (0.4-12.2)			
						For beta-naphthylamine use	1	1.4 (0.04-7.8)			
Sun et al. (2002) (4)	1973-1998	17668 men	Members in the Construction Workers' Health Insurance Society of Mie Prefecture between 2 April 1973 and 1 April 1993	Death	79 men	All members	79	0.90 (0.68-1.07)		Calendar year, age	HBsAg and anti-HCV status was unknown.
						Carpenters	44	0.96 (0.70-1.29)			
						Plasterers	4	0.53 (0.14-1.35)			
						Ironworkers	5	1.27 (0.41-2.97)			

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	O/E ratio (95%CI or p)	P for trend	Confounding variables considered	Comments
Tanaka et al. (2004) (5)	1964-1985	3314 men	Dentists who were members of the Osaka Dental Association	Death	36 men	All subjects		36	0.71 (0.50-0.98)		Calendar year, age	HBsAg and anti-HCV status was unknown.
							Birth year					
							1914-24	13	0.84 (0.45-1.44)			
							1925-34	14	0.57 (0.31-0.95)			
							1935-44	5	0.60 (0.19-1.41)			
							1945-59	4	1.81 (0.49-4.63)			
							Duration of follow-up (yr)					
0-	0	0.00 (0.00-35.38)										
1-4	0	0.00 (0.00-5.81)										
5-9	2	1.17 (0.13-4.21)										
10-14	4	1.00 (0.27-2.55)										
15-19	7	0.89 (0.35-1.83)										
20-	23	0.63 (0.40-0.95)										
Sugiura et al. (2009) (6)	1976-2002	8360 (4674 men and 3686 women)	Barbers belonging to the Barbers' Union of Aichi Prefecture who responded to a questionnaire in 1976	Death	35 (32 men and 3 women)	Men Women		32	0.56 (0.39-0.73)		Calendar year, age	HBsAg and anti-HCV status was unknown.
								3	0.26 (0.02-0.76)			

Table IV. Factor-loading matrix for the major dietary patterns identified by factor analysis in study subjects^a

Food item	Healthy		Western		Seafood		Bread		Dessert	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
Rice	- ^b	-	-	-	-	-	-0.68	-0.71	-	-
Bread	-	-	-	-	-	-	0.68	0.72	0.21	-
Noodle	-	-	-	-	0.28	-	0.31	0.22	-0.20	-
Margarine	-	-	-	-	-	-	0.52	0.56	-	-
Butter	-	-	-	-	-	-	0.23	-	0.22	-
Milk	-	-	-	-	-	-	0.26	0.27	0.24	-
Yogurt	0.25	-	-	-0.21	-	0.24	0.26	0.28	-	-
Miso soup	0.30	0.25	-	-	-	0.23	-0.51	-0.40	-	-
Tofu	0.32	0.26	-	-	0.21	0.38	-	-	-	-
Natto and soybean	0.32	0.29	-	-	-	0.42	-	-	-	-
Egg	-	-	0.40	0.46	-	-	-	-	-	-
Chicken	-	-	0.45	0.55	0.21	0.22	-	-	-	-
Beef or pork	-	-	0.56	0.58	-	-	-	-	-	-
Liver	-	-	-	0.25	0.41	0.47	-	-	-	-
Ham/ sausage/ salami/ bacon	-	-	0.55	0.62	-	-	-	-	-	-
Fish	0.35	0.33	-	-	0.40	0.44	-	-	-	-
Bone-edible small fish	0.35	0.29	-	-	0.46	0.52	-	-	-	-
Canned tuna	-	-	0.23	0.34	0.23	0.39	-	-	-	-
Squid/ octopus/ shrimp/ crab	-	-	0.20	0.28	0.64	0.29	-	-	-	0.39
Shellfish	-	-	-	-	0.68	0.47	-	-	-	0.31
Fish roe	-	-	-	0.24	0.46	0.32	-	-	-	0.27
Fish-paste products	-	-	0.30	0.34	0.33	-	-	-	-	0.32
Tofu products	0.33	0.29	-	-	0.28	0.33	-	-	-	0.21
Potatoes	0.56	0.56	-	-	-	0.24	-	-	-	-
Pumpkin	0.53	0.51	-	-	-	0.32	-	-	-	-
Carrots	0.69	0.68	0.23	-	-	-	-	-	-	-
Broccoli	0.47	0.45	-	-	-	0.26	-	-	-	-
Green leafy vegetables	0.67	0.71	-	-	-	-	-	-	-	-
Other green/ yellow vegetables	0.67	0.72	0.21	-	-	-	-	-	-	-
Cabbage	0.57	0.62	0.30	0.23	-	-	-	-	-	-
Daikon (Japanese radish)	0.65	0.60	-	-	0.20	0.23	-	-	-	-
Kiliboshi-daikon	0.28	0.30	-	-	0.21	0.43	-	-	-	-
Burdock/ bamboo shoot	0.48	0.40	-	-	0.20	0.29	-	-	-	-
Other vegetables	0.67	0.67	0.33	-	-	-	-	-	-	-
Mushrooms	0.66	0.61	0.20	-	-	-	-	-	-	-
Seaweed	0.55	0.53	-	-	-	-	-	-	-	-
Mayonnaise	-	-	0.58	0.54	-	-	-	-	-	-
Deep-fried foods	-	-	0.67	0.60	-	-	-	-	-	0.20
Stir-fried foods	0.25	0.32	0.65	0.48	-	-	-	-	-	-
Citrus fruit	0.38	0.36	-	-	-	-	-	-	0.40	0.33
Other fruit	0.46	0.45	-	-0.20	-	-	-	-	0.36	0.33
Peanut	-	-	-	-	-	-	-	-	0.25	0.32
Western-style confections	-	-	0.21	0.21	-	-	-	-	0.70	0.60
Japanese-style confections	-	-	-	-	-	-	-	-	0.71	0.66
Green tea	0.20	-	-	-	-	-	-0.24	-0.30	0.20	-
Coffee	-	-	0.30	-	-	-	0.29	0.40	-	-

^an=3905 for men and n=5640 for women.

^bFactor loadings > -0.20 and < 0.20 are indicated by a dash for simplicity, and those ≤ -0.40 or ≥ 0.40 are shown in bold.

Table V. Adjusted geometric means (ng/mL) of serum high-sensitivity C-reactive protein by quintiles (Q) of each dietary pattern score in study subjects

Dietary pattern	Men (n = 3905)					Women (n = 5640)							
	Q1(lowest)	Q2	Q3	Q4	Q5(highest)	P for trend ^a	Q1(lowest)	Q2	Q3	Q4	Q5(highest)	P for trend ^a	
Healthy	Model 1 ^b	472 (444-503) ^c	431 (405-459)	418 (393-445)	405 (380-431)	388 (364-413)	<0.01	315 (299-333)	313 (297-331)	311 (295-328)	284 (269-300)	273 (259-289)	<0.01
	Model 2 ^d	464 (435-494)	426 (400-453)	418 (393-445)	409 (385-436)	396 (372-422)	<0.01	314 (297-331)	313 (296-330)	312 (295-329)	283 (268-299)	273 (258-288)	<0.01
	Model 3 ^e	452 (425-480)	423 (399-449)	423 (399-448)	412 (388-437)	402 (378-426)	0.01	296 (282-312)	308 (293-324)	313 (298-329)	289 (275-304)	285 (271-300)	0.06
Western	Model 1 ^b	398 (373-425)	433 (407-461)	415 (390-441)	419 (394-446)	445 (417-475)	0.07	267 (252-282)	304 (288-321)	292 (277-309)	309 (293-326)	326 (308-344)	<0.01
	Model 2 ^d	403 (378-430)	434 (408-462)	415 (390-442)	422 (397-449)	437 (409-466)	0.21	266 (252-281)	304 (288-321)	291 (276-307)	309 (293-326)	323 (306-342)	<0.01
	Model 3 ^e	408 (384-434)	439 (414-466)	419 (395-445)	411 (387-436)	433 (408-461)	0.51	280 (266-294)	311 (296-327)	291 (277-307)	301 (286-316)	309 (293-325)	0.06
Seafood	Model 1 ^b	387 (363-412)	430 (404-458)	423 (398-451)	428 (402-455)	444 (417-472)	<0.01	300 (284-317)	299 (283-315)	281 (266-297)	305 (289-322)	310 (293-327)	0.31
	Model 2 ^d	382 (359-406)	431 (405-458)	423 (397-449)	430 (404-457)	448 (421-476)	<0.01	299 (283-316)	302 (286-318)	280 (265-296)	304 (288-321)	307 (291-325)	0.47
	Model 3 ^e	390 (368-414)	432 (408-459)	420 (396-446)	427 (403-453)	441 (416-468)	0.02	302 (288-318)	302 (287-317)	283 (269-297)	305 (290-320)	300 (285-316)	0.96
Bread	Model 1 ^b	434 (408-462)	413 (388-440)	429 (403-457)	431 (405-459)	402 (378-428)	0.20	312 (295-330)	307 (291-324)	299 (283-315)	306 (290-323)	272 (257-287)	<0.01
	Model 2 ^d	447 (420-476)	414 (389-440)	422 (397-449)	431 (405-459)	398 (374-423)	0.04	312 (295-330)	307 (291-324)	298 (283-315)	304 (288-321)	271 (257-286)	<0.01
	Model 3 ^e	447 (421-474)	413 (389-438)	420 (396-446)	428 (404-454)	403 (380-427)	0.06	303 (288-319)	301 (287-317)	292 (278-307)	304 (289-320)	290 (276-305)	0.33
Dessert	Model 1 ^b	457 (430-486)	454 (427-483)	407 (382-433)	400 (376-426)	395 (371-420)	<0.01	302 (286-318)	301 (286-318)	291 (276-307)	296 (280-312)	304 (288-321)	0.86
	Model 2 ^d	450 (423-479)	453 (426-482)	412 (387-438)	400 (376-425)	398 (374-424)	<0.01	300 (284-317)	301 (285-318)	290 (275-306)	295 (279-311)	305 (289-322)	0.76
	Model 3 ^e	451 (425-478)	450 (424-477)	410 (387-435)	403 (380-427)	400 (377-424)	<0.01	303 (288-319)	303 (288-318)	291 (277-306)	295 (280-310)	300 (285-315)	0.66

^aBased on multiple linear regression analysis including in the model a continuous variable with the median value of dietary pattern score within each quintile category.

^bAdjusted for age (y).

^cGeometric means and 95% confidence intervals in parentheses.

^dAdjusted for age (y), alcohol consumption (never, former, and current drinker consuming 0.1-22.9, 23.0-45.9, and ≥46 g ethanol/d), smoking (never, former, and current smoker consuming 1-19, 20-39, and ≥40 cigarettes/d), and physical activity level (continuous) in 3842 men and 5579 women.

^eAdjusted for all variables in Model 2 plus body mass index (kg/m²) in 3842 men and 5579 women.

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 伊藤秀美 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食道がんリスクに対する、葉酸、肉・魚・穀類・牛乳及び乳製品、食パターン、BMI、受動喫煙、糖尿病及び関連マーカー、メタボリックシンドローム関連指標、社会学的要因の影響を系統的に検討した。①食道がんに対しては、現時点で十分なエビデンスがないことが判明した。食道がん予防に現時点で応用は難しいと考える。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、糖尿病の既往、BMI 以外の要因は食道がん同様、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。糖尿病の既往は特に男性に対して一貫してリスク上昇傾向を示しており、今後その影響に関して定量的な検討が必要であろうと考えられた。BMI に関しても同様のアプローチが必要であろう。

大腸がんと肥満の関係を検討するため、肥満の指標として Body-mass-index (BMI)を用い、日本国内で実施された8コホート研究のデータを用いプール解析を実施した。大腸がんとはBMIの関連は、男女とも傾向有意を示し、特に高い25-26.9、27-29.9、30以上の群は有意な関連を示した。また部位別の検討において、結腸の方が直腸よりも肥満の影響が低いBMIのレベルから認められた。BMI25以上の寄与危険度割合は男性では、計3.62%(95%CI: 1.91-5.30)、女性では、計2.62%(0.74-4.47)であった。

各個研究①食道がん・頭頸部がんに対する表現型としての飲酒後の発赤反応の意義をアルデヒド脱水素酵素 *ALDH2* 遺伝子多型と並列して評価を行った。*ALDH2* 多型が頭頸部・食道がんに関連を示し、且つ飲酒との有意な遺伝子環境要因が認められる一方で、飲酒後の発赤反応に関しては、明確な関連は認められなかった。頭頸部・食道がんリスクを考える上で、表現型としての発赤反応は、現時点では *ALDH2* 遺伝子型に優らないことが明らかとなった。

各個研究②口腔衛生状況と頭頸部・食道がんとの関連に関して、一貫した関連が疫学的に認められてきた。本検討では、歯磨き回数と頭頸部・食道がんリスクとの関連を症例対照研究にて検討した。飲酒、喫煙、野菜・果物摂取、BMI、職業歴、残存歯数等の交絡要因を考慮した上でも、歯磨き回数が2回以上であることは1回の場合よりも統計学的に有意な関連が認められた。残存歯数による層別解析でも同様の関連が認められたことは、関連が単純に病変による歯数の減少による因果の逆転現象ではないことを示唆する。今後前向き研究による検証が待たれる。

I. わが国における食道がんリスクと各種要因候補との関連に関する研究

A. 研究目的

食道がんリスクに対する、葉酸、肉・魚・穀類・牛乳及び乳製品、食パターン、BMI、受動喫煙、糖尿病及び関連マーカー、メタボリックシンドローム関連指標、社会的要因の影響に関しては、世界的にも評価が必ずしも定まっていない。本研究では、食道がんとこれらの要因の関連について、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対象項目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、対象項目に関する相対危険度ならびにその区間推定値を、症例対照研究、コホート研究に分けて抽出した。

(倫理面での配慮)

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

C. 研究結果

1. 食道がんと葉酸摂取との関連:(付表 S25)

症例対照研究が1研究のみ抽出対象として選択された。性・年齢・飲酒、喫煙調整後のオッズ比は0.77で統計学的な有意差を認めなかった。

2. 食道がんと肉・魚・穀類・牛乳及び乳製品の関連:(付表 S26-29)

魚の影響に関しては、1コホート研究、肉の影響に関しては、1コホート研究、2症例対照研究、穀類に

関しては2症例対照研究、牛乳に関しては1コホート研究が対象として抽出された。いずれも十分なエビデンスとは言えず、現時点ではデータ不十分と結論せざるを得ない。

3. BMI、受動喫煙、糖尿病、メタボリックシンドローム関連要因、社会的要因の関連

BMI に関しては、1コホート研究、1症例対照研究が該当した(付表 S-23,24)。この研究では、BMIが高いほどリスクが低いという関連が示された。現時点ではコホート研究はなくデータ不十分である。受動喫煙に関して当該研究は認められなかった。糖尿病に関する症例対照研究は1件であった(表 I-1)。本検討では男性のみにおいて、統計学的に有意なリスク上昇が認められた。現時点ではデータ不十分である。メタボリックシンドローム関連要因に関しては当該研究が無かった。社会的要因に関しては、1症例対照研究が該当した(表 I-2)。いずれも、現時点ではデータ不十分と言わざるを得ない。

D, E. 考察および結論

日本人集団において、今回検討対象となった要因に関しては、明確な結論を出すに至らなかった。しかしながら、一部の因子に関しては、関連を示唆されるものもあるため、今後更なる疫学研究を展開する意義があると考えられる。

II. わが国における膵臓がんリスクと各種要因候補との関連に関する研究

A. 研究目的

膵臓がんリスクに対する、葉酸、肉・魚・穀類・牛乳及び乳製品、食パターン、受動喫煙、糖尿病及び関連マーカー、メタボリックシンドローム関連指標、社会的要因の影響に関しては、世界的にも評価が必ずしも定まっていない。本研究では、膵臓がんとこれらの要因の関連について、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対象項目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、対象項目に関する相対危険度ならびにその区間推定値を、症例対照研究、コホート研究に分けて抽出した。

(倫理面での配慮)

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

C. 研究結果

1. 膵臓がんと葉酸摂取との関連

当該研究は認められず、現時点で明確な結論を出すことは出来なかった。

2. 膵臓がん和肉・魚・穀類・牛乳及び乳製品の関連:(付表 S31,32)

魚の影響に関しては、2 コホート研究、2 症例対照研究、肉の影響に関しては、2コホート研究、2症例対照研究、穀類に関しては1症例対照研究、牛乳に関しては2症例対照研究が対象として抽出された。1 症例対照研究において魚、牛乳摂取が予防的な関連を示しているが、全体的にはいずれも十分なエビデンスとは言えず、現時点ではデータ不十分と結論せざるを得ない。

3. BMI、受動喫煙、糖尿病、メタボリックシンドローム関連要因、社会的要因の関連

BMIに関しては、4コホート研究が認められた(付表 S30)。負の相関を示す研究が散見するが、BMIの解析用の分類が研究間でことなり、判断が難しかった。受動喫煙に関して当該研究は認められなかった。糖尿病に関して、3コホート研究(表 II-1)、2症例対照研究(表 II-2)が該当した。コホート研究、症例対照研究

のいずれも男性において有意な関連を示唆する結果が得られた。因果の逆転の要素は完全に否定はできないが、関連を強く示唆するものであった。メタボリックシンドローム関連要因、社会的要因に関しては、に関しては当該研究が無かった。いずれも、現時点ではデータ不十分と言わざるを得ない。

D, E. 考察および結論

日本人集団において、今回検討対象となった要因に関しては、糖尿病以外に関連が示唆される要因は無かった。糖尿病に関しては、コホート研究のプール解析がその影響の度合いを定量的に評価するうえで有効であると考えられる。

III. 大腸がん Body-mass-index (BMI)の関連を検討するプール解析研究

A. 研究目的

大腸がん和肥満の関連はこれまでの疫学研究により確立された関連である。日本人に対するエビデンスはいくつかのコホート研究で示されているが、男女差、部位別、BMIの詳細分類による評価は、個々の研究の規模が限られているため困難であった。本研究では日本のコホート研究の解析結果をプールすることにより、より詳細な検討を行い、日本人の大腸がん予防に資するエビデンスを構築することをその目標とする。

(倫理面での配慮)

この研究に含まれる各コホート研究は各個に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実施されている。本研究は個別のデータの授受は行わず、標準解析方法を設定の上、各研究別に解析結果のみをプールする形式を取っているため、倫理上の問題はない。

B. 研究方法

対象とするコホートの基準を身体計測に関する情報が調査票に含まれ、1980 年代中旬以後に開始さ

れた 30,000 人以上の追跡対象者数を持つ研究とした。これに該当する研究、JPHC-1, JPHC-2, JACC、宮城県コホート(MIYAGI-I)、三府県コホート宮城(MIYAGI-II)、三府県コホート愛知、高山コホート、大崎コホートに対し、統一プロトコールに基づく解析を依頼した。上記のうち5研究は既に論文として結果を報告していた。

BMIを19未満、19-20.9、21-22.9、23-24.9、25-26.9、27-29.9、30以上に分類し、23-24.9の群を基準とし、比例ハザードモデルによる調整ハザード比を各コホート別に算出した。調整因子は年齢、地域、喫煙、飲酒を基礎的な因子とし、食事状況、余暇の運動に関する情報が得られる5コホートに関しては、これらを調整したモデルも検討した。ハザード比は、男女別、部位別(大腸、結腸、近位結腸、遠位結腸、直腸)、女性に関しては閉経状況別の解析を行った。各コホートの推定値をrandom effect modelによりサマリーハザード比を算出した。

C. 研究結果

Table III-1 に示す通り、8つのコホート研究より計 341,384 名(男性 157,927、女性 183,457)のデータが解析対象であった。対象観察人年は 3,765,498 であった。また大腸がんの罹患患者数は計 4,979 名(男性 3,055、女性 1,924)であった。

Table III-2 には男性の結果を示す。大腸がん全体の解析では、BMI 23-24.9を基準とした場合の年齢、地域、喫煙、飲酒調整オッズ比は 27-29.9 で 1.21(95%CI: 1.05-1.40)、30以上で 1.50 (1.15-1.96)であった。これは、より詳細な調整を行った5コホートの解析と殆ど変わらない値であった。よって以後の結果は最大の解析対象集団を用いる事が可能な、年齢、地域、喫煙、飲酒調整オッズ比を用いる。傾向解析においても、BMI 1kg/m² 増加に対するオッズ比も統計学的に有意な上昇を示した。BMI 23 未満の群はオッズ比は1よりも低い値を示すが殆ど有意差を示すものは無かった。部位別の解析では、どの部位でも傾向検定では有意な関連を示した。BMIの影響が低い値から見えるのは近位結腸で、遠位結

腸、直腸と遠位側になるにつれ、有意な関係が認められる BMI のレベルが高い傾向が認められた。

TableIII-3 に女性の結果を示す。大腸がん全体としては関連の傾向は男性とほぼ同様であったが、オッズ比の点推定値は男性よりも若干低い値を示した。部位別の検討では、結腸は傾向有意をしめしたが、直腸では有意な関連は認められなかった。Supplemental table1/2 に閉経状況別の解析結果を示すが、症例数が少なくなることもあり、結果の解釈は全体の解析よりも難しかった。

これらの結果を元に、BMI 25以上の男女における寄与危険度割合を計算した。男性では、25-26.9 において 1.56%、27-29.9 で 1.42%、30以上で 0.64%、計 3.62%(95%CI: 1.91-5.30)であった。一方女性では、0.89% (25-26.9)、0.91% (27-29.9)、0.83% (30以上)、計 2.62% (0.74-4.47)であった。

D, E. 考察および結論

今回の研究は BMI と大腸がんリスクとの関連についてプーリングにより検討したアジアで最大級の研究である。およそ 30 万人の日本人を対象とし、BMI が大腸がんのリスク上昇と関連することを示した。関連は女性に比して男性、また、直腸に比して結腸のがんにおいて強いものであった。これらの知見は欧米の研究を中心に行われたメタ・アナリシスの結果とも矛盾しない。過体重の寄与危険割合は欧米のそれと比して低いものだったが、今後増加していく可能性はある。アジアにおけるがん予防施策立案において重要な資料となりえる。

IV. 食道がん・頭頸部がんリスクに対する表現型としての飲酒後の発赤とアルデヒド脱水素酵素 ALDH2 の遺伝子多型影響を比較する症例対照研究(文献 1)

A. 研究目的

日本人集団では、第12番染色体上に存在するアルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) の遺伝子多型