

(dbSNP ID: rs671)が、飲酒習慣に強い影響を与える事が知られている。また、本多型はアルコール関連がんである頭頸部がん、食道がんリスクと関連することが示され、しかも飲酒量と遺伝子環境要因交互作用を示すことが知られている。*ALDH2*多型は、表現型として飲酒後の発赤反応がよく知られている。一部の研究では、発赤反応が、食道がんのリスクを予測する指標となり得ると報告されているが、国内の大規模コホート研究においては、発赤反応単独のリスク要因としての関連は認められず、飲酒量との交互作用に関しても明確な関連は認められていない。本研究では、表現型としての発赤の意義を *ALDH2* 遺伝子多型と並列して検討することにより検討し、がん予測指標としての飲酒後発赤の意義を明らかにすることを目的とする。

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血液試料提供も含めて参加し、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た。飲酒後の発赤に関しては、「少量(ビールコップ一杯以下)のお酒を飲んだ時に、顔やからだは赤くなるか?」という質問による質問を用いて聴取した。また、*ALDH2* 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、TaqMan 法により測定した。

発赤反応、*ALDH2* 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。飲酒状況との交互作用は、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

飲酒後の発赤反応ありの頭頸部・食道がん全体に対する調整オッズ比は 0.96 (0.76-1.21)であった。食道がん、頭頸部がん別の検討においても、1.22 (0.83-1.79)、0.87 (0.62-1.22)と全く統計学的に有意な関連を認めなかった。一方 *ALDH2* 多型においては、ヘテロ型の遺伝子型は頭頸部・食道がんリスクに対して 2.51 (1.97-3.20)と有意な関連を示した、それは頭頸部がん、食道がん別の解析でも同様であった。飲酒状況との交互作用の検討において、発赤反応の有無は全く交互作用を示さなかった一方、*ALDH2* Lys アリルは明確な交互作用を示した ($p < 0.001$)。

ALDH2 遺伝子型別に飲酒状況と発赤反応の関連を検討したところ、特にヘテロの遺伝子型の人で、飲酒量が増えるほど、発赤反応が減る傾向が認められ、しかもその状況は症例で顕著であることが認められた。また Glu アリルのホモ型の人でも発赤が20%程度は認められることが示され、必ずしも発赤反応の有無が完全な遺伝子型の推測に寄与していないことが示された。

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。つまり、飲酒の要因を少なくする、あるいはなくすことにより、これらのがんを予防することが可能である。一方、飲酒と全死亡率の関連の検討からは、飲酒の正の側面が報告されており、単純に飲酒を避けることが、全体としての健康につながるかは明らかではない。遺伝子環境要因交互作用は、「飲酒によるデメリットを受ける遺伝的に規定される一部の集団」を明確にし、飲酒行動を取ることによる健康上のメリットを最大化することに資すると考えられる。

ALDH2 遺伝子多型は、遺伝子環境要因に関して

代表的なものであり、飲酒による頭頸部・食道がんのハイリスクな集団を描き出すことに成功している遺伝子多型である。遺伝子型検査は、十全と比較すると簡便で安価になってはいるが、これを全集団で測定することは、社会的な資源の消費につながる。飲酒後の発赤反応という表現型は、簡便な質問票で評価出来るものであり、*ALDH2* 遺伝子型検査よりも容易に住民レベルに適応が可能なアプローチである。

本研究では既存の研究では必ずしも結論が出ていなかった点に比較的大規模な症例対照研究を用いて迫り、遺伝子型に対する表現型の限界を示すとともに、*ALDH2* 遺伝子多型の圧倒的な有効性を示した。表現型が頭頸部・食道がんに対して不十分だった理由として、表現型のみでは、*ALDH2* 遺伝子型が正確に決定は出来ない、つまり誤分類が発生することがある。Yokoyama 等は、現在の発赤反応ではなく、飲酒開始時の発赤反応を聴取することにより、誤分類を下げる事が出来る可能性を示唆している。本件等では過去の発赤状況は検討していないため、この点に関しては明確な答えを出すことは出来ない。過去の発赤反応に関しては情報バイアスなどの可能性も排除する必要があり、十分な妥当性があるか否かを評価する必要があると考えられる。

現時点では飲酒後の発赤反応よりも、*ALDH2* 遺伝子型の方が、頭頸部・食道がんのリスク予測、あるいは遺伝子環境要因交互作用を用いた予防対象集団の設定には有用であることが示された。

V. 歯みがき回数と頭頸部・食道がんリスクとの関連 (文献2)

A. 研究目的

これまで、口腔衛生状態と各種のがんのリスクに関する疫学的な検討がなされてきた。特に、頭頸部がん・食道がんは世界的にも低口腔衛生状態とリスクの間に一貫した正の関連が認められてきた。我々も以前に日本人集団において残存歯数と頭頸部・食道がんリスクの有意な相関を報告している。

本検討では、変容可能な口腔衛生状況の指標としての、歯みがきの回数と頭頸部・食道がんのリスクの

関連を既知のリスク要因を考慮した上で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、計959名の頭頸部がん、食道がん(口腔278、中咽頭 75、下咽頭79、喉頭 93、食道 434)と診断された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2,696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。

対象者の生活習慣等の要因は自記式質問票により聴取した。歯磨きの回数は、起床時、朝食後、昼食後、間食後、夕食後、就寝前に関しての有無情報に基づき、磨かない、1日1回、1日2回以上に分類した。歯の本数に関しては21本以上、9から20本、1から8本の3カテゴリからの選択にて質問した。

歯磨回数と疾病との関連は、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。調整因子は、飲酒、喫煙、エネルギー調整野菜・果物摂取量、BMI、社会経済指標としての職業(事務系、労働系、その他)歯の本数、熱い飲食物の摂取(1日に3回以上、未満)とした。

(倫理面での配慮)

この研究は愛知県がんセンターの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

1日1回磨く人を基準にした場合、2回以上磨く人の頭頸部・食道がん全体に対するオッズ比は 0.82 (95%CI: 0.68-0.99)であった。この傾向は、頭頸部がん、食道がん別の解析でも概ね同様の傾向であった。一方、磨かない人のオッズ比は頭頸部・食道がん全体で1.79 (0.79-4.05)であった。この関連は口腔がんでも顕著であった[6.11 (1.35-27.6)]。

各種調整要因別による層別化解析でも、一貫して

2回以上磨く人は1回磨く人よりも1より低い点推定値を示し、特に残存歯数での層別化においても同様の傾向を示した。

D, E. 考察および結論

本研究では、食道がんを含む上部呼吸器消化器系のがんリスクと口腔衛生状況に関する日常的な生活習慣である歯みがきの回数に関して負の相関を見いだした。各種の交絡要因の調整後も認められた、歯みがきという行動にこれらのがんの予防的な効果が存在することを示唆する。特に残存歯数による層別化においても全く同様の関連が認められたことは、因果の逆転の可能性のみでは説明が付かない関連の存在を示唆する。

口腔衛生状況と頭頸部・食道がんリスクとの関連に関する明確なメカニズムは明らかではないが、口腔内常在菌による発がん機序につながる作用を低減させることが、一つ考えられる。口腔内常在菌叢の違いにより酸化ストレス物質の産生量が異なる等の報告もある。また口腔内常在菌でのアルコール発酵が行われていることも知られており、この酸化によるアセトアルデヒド曝露が影響している可能性も考えられる。また、歯みがきに付随する行為である含嗽は、当該部位で発生する発がん物質等の洗浄効果をもたらす可能性があり、歯みがき自体の効果ではない可能性も否定出来ない。

本研究は、歯みがきが頭頸部・食道がんのリスクを下げる可能性があることを示した研究である。今後の前向きコホート研究などによる検証が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Oze I, Matsuo K, Ito H et al. Comparison between self-reported facial flushing after alcohol consumption and ALDH2 Glu504Lys polymorphism for risk of upper aerodigestive

tract cancer in a Japanese population. *Cancer Sci* 2010;101:1875-1880.

2) Sato F, Matsuo K, Ito H et al. Inverse association between toothbrushing and upper aerodigestive tract cancer risk in a Japanese population. *Head Neck* (in press).

2. 学会発表

(特になし)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1-1 糖尿病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	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
Kuriki K et al.	2007	1	1989-2000	Hospital-based (Aichi Cancer Center Hospital)	Cases: first-visit outpatients diagnosed as having cancer by means of hospital-based and population-based cancer registration Controls: cancer-free individuals who visited the hospital	389 (341 men, 48 women)	47768 (4,199 men, 33569 women)	past/present history of diabetes	Men Women past/present history of diabetes	1.71 (1.17-2.50)	not described	Adjusted for age, BMI, drinking, exercise, bowel movement, family history of cancer, family history of diabetes, dietary restriction, vegetable intake, greasy foods intake and snacking	

表1-2 社会的要因と食道がんとの関連に関するケースコントロール研究 (サマリテーブル)

Author	Year	(Ref. No.)	Study period	Sex	Ranged age	Number of cases	Number of controls	Category	Strength of association
Tsuda T et al.	2001	(1)	1985-1993	Men and women	Not specified	;(sex not specified)	;(sex not specified)	Silica-exposed work	↑

表1-3 糖尿病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)

Author	Year	List No.	Study period	Number of subjects for analysis, sex, age	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
Lin Y et al.	2002	(1)	1988-1997 (10 yrs)	46,465 men 64,327 women 40-79 yrs	Population-based 45 areas in Japan JACC study	120 men 105 women	Death	History of diabetes mellitus	No Yes	82 1.0 17 2.12 (1.19-3.77)	not described	not described	age and smoking in pack-yrs	
Inoue M et al.	2006	(2)	1990-2003	46,548 men 51,223 women 40-69 years	Population-based 11 public health centers in Japan	118 men 92 women	Incidence	History of diabetes mellitus	No Yes	102 1.00 16 1.85 (1.07-3.20)	not described	not described	Adjusted for age, study area, history of cerebrovascular disease, history of ischemic heart disease, smoking, ethanol intake, BMI, leisure time	Adjusted for age, study area, history of cerebrovascular disease, history of ischemic heart disease, smoking, ethanol intake, BMI, leisure time
Luo J et al.	2007	3	Cohort 1 1980-2003 Cohort 2 1993-2003	47,499 men 52,171 women 40-59 yrs Cohort 2 40-69 yrs	Population-based 11 public health centers in Japan.	128 men 98 women	Incidence	History of diabetes	No Yes	110 1.00 18 2.1 (1.3-3.5)	not described	not described	Adjusted for age, smoking status, BMI, leisure-time physical activity, study area, alcohol intake, history of cholelithiasis	Adjusted for age, smoking status, BMI, leisure-time physical activity, study area, alcohol intake, history of cholelithiasis

表B-2 膵臓癌と膵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	Year	List No.	Study time, reference subjects size	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
Inoue M et al.	2003	(1)	1988-1999	Hospital-based (Aichi Cancer Center Hospital)	Cases: First visit out-patients diagnosed as having pancreatic cancer. Controls: First visit out-patients confirmed to not to have cancer	200 (122 male, 78 female) (Age: male mean 80.2, range 30-84, female 81.1, 32-85)	2000 (male 1220, female 780) (Age: male mean 80.1, 32-82, female 80.8, 30-89)	(Total) History of diabetes No Yes	1.00 1.79 (1.08-2.97)	not described	Age-sex matched. Adjusted for age, sex, family history of pancreatic cancer, regular physical exercise, bowel habits, raw vegetable intake and alcohol drinking		
Kuriki K et al.	2007	2	1989-2000	Hospital-based (Aichi Cancer Center Hospital)	Cases: first-visit outpatients diagnosed as having cancer by means of hospital-based and population-based cancer registration Controls: cancer-free individuals who visited the hospital	191 (120 men, 71 women)	47768 (14199 men, 33569 women)	Men past/present history of diabetes Women past/present history of diabetes	1.00 1.29 (0.48-3.56) 2.26 (1.33-3.84) 1.68 (0.58-4.82)	not described	Adjusted for age, BMI, drinking, smoking, physical exercise, bowel movement, family history of cancer, diabetes; dietary restriction, vegetable intake, greasy foods intake and snacking		

Table III -1. Characteristics of the eight cohort studies in the pooled analysis of the association between body-mass-index and colorectal cancer incidence.

Study	Population	Age range at baseline, y	Year of baseline survey	Population size	Response rate (%) of the baseline questionnaire	Method of follow-up	Age range, y	Last follow-up time	Mean follow-up period, y	Outcome	For the present pooled analysis			
											Size of the cohort		Number of cancer cases	
											Men	Women	Men	Women
JPHC-I	Japanese residents of 5 public health center areas in Japan	40-59	1990	61,595	82%	Cancer registry and death certificate	40-59	2006	16.1	Incidence	20,191	21,686	546	320
JPHC-II	Japanese residents of 6 public health center areas in Japan	40-69	1993-1994	78,825	80%	Cancer registry and death certificate	40-69	2006	12.8	Incidence	28,928	32,015	619	370
JACC	Residents from 45 areas throughout Japan	40-79	1988-1990	110,792	83%	Cancer registry (selected areas: 22) and death certificate	40-79	2001	10.26	Incidence	24,513	35,483	487	345
MIYAGI-I	Residents of 14 municipalities in Miyagi Prefecture, Japan	40-64	1990	47,605	92%	Cancer registry and death certificate	40-64	2003	12.71	Incidence	21,109	22,685	420	270
MIYAGI-II	Residents of 3 municipalities in Miyagi Prefecture, Japan	40+	1984	31,345	94%	Cancer registry and death certificate	40+	1992	7.61	Incidence	13,010	15,944	164	122
AICHI	Residents of 2 municipalities in Aichi Prefecture, Japan	40-103	1985	33,529	90%	Cancer registry and death certificate	40-103	2000	11.543	Incidence	15,253	16,895	196	146
TAKAYAMA	Residents of Takayama city, Gifu Prefecture, Japan	35+	1992	31,552	85.30%	Colonoscopy data at two main hospitals	35+	1999	6.9	Incidence	13,392	15,537	149	113
OHSAKI	Residents of 14 municipalities in Miyagi Prefecture, Japan	40-79	1994	52,029	95%	Cancer registry and death certificate	40-79	2003	7.68	Incidence	21,531	23,212	474	238
Total				447,272							157,927	183,457	3,055	1,924

Abbreviations: JPHC, Japan Public Health Center-based prospective Study; JACC, The Japan Collaborative Cohort Study; MIYAGI, The Miyagi Cohort Study; AICHI, Aichi Cohort Study; OHSAKI, Ohsaki Cohort Study.

Table III-2. Pooled analysis for BMI and colorectal cancer risk according to subsite (Male)

	Body Mass Index										Trend (per 1kg/m ²)	trend p	Heterogeneity		
	<19 kg/m ² HR (95%CI)	19-21 kg/m ²	23-25 kg/m ²	25-27 kg/m ²	27-30 kg/m ²	30-32 kg/m ²	32-34 kg/m ²	34-36 kg/m ²	36-38 kg/m ²	38-40 kg/m ²			P	I-squared (%)	For trend
Number of subjects	9512	27136	42789	41648	11436	2631	2531	11436	11436	2631	2631				
Person Years (n=)	90944.5	286483.52	464981.22	463989.5	130096.7	28723.75	28723.75	130096.7	130096.7	28723.75	28723.75				
Colorectal cancer															
Number of cases (n=)	159	501	801	805	480	250	59	480	480	250	59				
CR (per 100,000)	174.83	174.88	172.27	173.49	186.48	192.16	205.4	186.48	186.48	192.16	205.4				
HR (model 1) Overall *1	0.86 (0.72-1.02)	0.95 (0.85-1.06)	0.95 (0.86-1.05)	Reference	1.107 (0.99-1.24)	1.20 (1.04-1.38)	1.47 (1.13-1.93)	1.107 (0.99-1.24)	1.107 (0.99-1.24)	1.20 (1.04-1.38)	1.47 (1.13-1.93)	1.03 (1.02-1.04)	<0.001	p=0.554, 0%	p=0.086, 51.2%
HR (model 2) Overall *2	0.87 (0.73-1.03)	0.94 (0.84-1.05)	0.94 (0.84-1.05)	Reference	1.11 (0.99-1.24)	1.21 (1.05-1.40)	1.50 (1.15-1.96)	1.11 (0.99-1.24)	1.11 (0.99-1.24)	1.21 (1.05-1.40)	1.50 (1.15-1.96)	1.03 (1.02-1.04)	<0.001	p=0.462, 0%	p=0.061, 50.2%
HR (model 3) Overall *3	0.91 (0.74-1.12)	0.99 (0.88-1.12)	0.95 (0.85-1.06)	Reference	1.14 (1.01-1.29)	1.24 (1.06-1.44)	1.24 (1.06-1.44)	1.14 (1.01-1.29)	1.14 (1.01-1.29)	1.24 (1.06-1.44)	1.24 (1.06-1.44)	1.03 (1.02-1.04)	<0.001	p=0.643, 0%	p=0.010, 69.8%
HR (model 1) excluding early cases *1	0.80 (0.66-0.98)	0.95 (0.83-1.07)	0.93 (0.84-1.03)	Reference	1.13 (1.00-1.28)	1.22 (1.04-1.43)	1.57 (1.19-2.09)	1.13 (1.00-1.28)	1.13 (1.00-1.28)	1.22 (1.04-1.43)	1.57 (1.19-2.09)	1.04 (1.02-1.05)	<0.001	p=0.637, 0%	p=0.190, 31.2%
HR (model 2) excluding early cases *2	0.81 (0.66-0.99)	0.93 (0.82-1.05)	0.93 (0.83-1.03)	Reference	1.13 (1.00-1.28)	1.23 (1.05-1.35)	1.59 (1.20-1.95)	1.13 (1.00-1.28)	1.13 (1.00-1.28)	1.23 (1.05-1.35)	1.59 (1.20-1.95)	1.04 (1.03-1.05)	<0.001	p=0.652, 0%	p=0.219, 27.5%
HR (model 3) excluding early cases *3	0.96 (0.88-1.09)	0.99 (0.86-1.14)	0.93 (0.83-1.05)	Reference	1.16 (1.02-1.33)	1.26 (1.06-1.49)	1.58 (1.15-2.17)	1.16 (1.02-1.33)	1.16 (1.02-1.33)	1.26 (1.06-1.49)	1.58 (1.15-2.17)	1.04 (1.02-1.05)	<0.001	p=0.952, 0%	p=0.042, 59.5%
Colon cancer															
Number of cases (n=)	98	317	473	512	319	168	32	319	319	168	32				
CR (per 100,000)	107.76	110.65	101.73	110.34	123.93	129.13	111.41	123.93	123.93	129.13	111.41				
HR (model 1) Overall *1	0.82 (0.66-1.03)	0.94 (0.82-1.08)	0.88 (0.77-1.00)	Reference	1.16 (1.01-1.34)	1.28 (1.07-1.52)	1.38 (0.96-1.98)	1.16 (1.01-1.34)	1.16 (1.01-1.34)	1.28 (1.07-1.52)	1.38 (0.96-1.98)	1.04 (1.02-1.06)	<0.001	p=0.183, 16.9%	p=0.183, 32.1%
HR (model 2) Overall *2	0.84 (0.67-1.04)	0.94 (0.81-1.08)	0.86 (0.76-0.97)	Reference	1.16 (1.01-1.34)	1.27 (1.07-1.52)	1.37 (0.96-1.98)	1.16 (1.01-1.34)	1.16 (1.01-1.34)	1.27 (1.07-1.52)	1.37 (0.96-1.98)	1.04 (1.02-1.06)	<0.001	p=0.300, 16.5%	p=0.213, 28.2%
HR (model 3) Overall *3	0.91 (0.70-1.17)	1.00 (0.85-1.16)	0.87 (0.75-1.00)	Reference	1.17 (1.01-1.36)	1.31 (1.09-1.58)	1.47 (1.09-2.01)	1.17 (1.01-1.36)	1.17 (1.01-1.36)	1.31 (1.09-1.58)	1.47 (1.09-2.01)	1.04 (1.02-1.06)	<0.001	p=0.096, 52.7%	p=0.500, 0%
HR (model 1) excluding early cases *1	0.76 (0.59-0.99)	0.98 (0.84-1.14)	0.90 (0.77-1.02)	Reference	1.18 (1.01-1.38)	1.32 (1.09-1.60)	1.67 (1.15-2.44)	1.18 (1.01-1.38)	1.18 (1.01-1.38)	1.32 (1.09-1.60)	1.67 (1.15-2.44)	1.05 (1.03-1.06)	<0.001	p=0.487, 0%	p=0.500, 0%
HR (model 2) excluding early cases *2	0.77 (0.59-1.00)	0.97 (0.83-1.13)	0.88 (0.77-1.02)	Reference	1.18 (1.01-1.38)	1.32 (1.09-1.60)	1.66 (1.14-2.43)	1.18 (1.01-1.38)	1.18 (1.01-1.38)	1.32 (1.09-1.60)	1.66 (1.14-2.43)	1.05 (1.03-1.07)	<0.001	p=0.469, 0%	p=0.551, 0%
HR (model 3) excluding early cases *3	0.81 (0.60-1.11)	1.04 (0.87-1.23)	0.88 (0.75-1.02)	Reference	1.18 (1.00-1.39)	1.34 (1.09-1.65)	1.81 (1.20-2.72)	1.18 (1.00-1.39)	1.18 (1.00-1.39)	1.34 (1.09-1.65)	1.81 (1.20-2.72)	1.04 (1.02-1.06)	<0.001	p=0.556, 0%	p=0.411, 0%
Proximal colon cancer⁴															
Number of cases (n=)	34	114	177	182	126	66	11	126	126	66	11				
CR (per 100,000)	37.39	39.79	38.07	39.22	48.95	50.73	38.3	48.95	48.95	50.73	38.3				
HR (model 1) Overall *1	0.94 (0.64-1.37)	0.98 (0.77-1.25)	0.95 (0.77-1.17)	Reference	1.29 (1.03-1.60)	1.43 (1.07-1.91)	1.57 (0.84-2.92)	1.29 (1.03-1.60)	1.29 (1.03-1.60)	1.43 (1.07-1.91)	1.57 (0.84-2.92)	1.01 (1.00-1.01)	0.053	p=0.794, 0%	p=0.891, 0%
HR (model 2) Overall *2	0.98 (0.67-1.44)	1.01 (0.79-1.28)	0.96 (0.78-1.18)	Reference	1.29 (1.02-1.62)	1.42 (1.06-1.89)	1.55 (0.83-2.88)	1.29 (1.02-1.62)	1.29 (1.02-1.62)	1.42 (1.06-1.89)	1.55 (0.83-2.88)	1.04 (1.01-1.06)	0.011	p=0.639, 0%	p=0.831, 0%
HR (model 3) Overall *3	0.98 (0.64-1.51)	1.08 (0.84-1.40)	0.96 (0.76-1.20)	Reference	1.21 (0.95-1.56)	1.39 (1.02-1.90)	1.61 (0.83-3.09)	1.21 (0.95-1.56)	1.21 (0.95-1.56)	1.39 (1.02-1.90)	1.61 (0.83-3.09)	1.03 (1.00-1.06)	0.09	p=0.909, 0%	p=0.761, 0%
HR (model 1) excluding early cases *1	0.83 (0.53-1.30)	1.00 (0.78-1.30)	0.90 (0.72-1.13)	Reference	1.31 (1.03-1.67)	1.47 (1.08-1.98)	1.65 (0.86-3.17)	1.31 (1.03-1.67)	1.31 (1.03-1.67)	1.47 (1.08-1.98)	1.65 (0.86-3.17)	1.05 (1.02-1.08)	0.001	p=0.706, 0%	p=0.785, 0%
HR (model 2) excluding early cases *2	0.87 (0.55-1.36)	1.02 (0.78-1.32)	0.91 (0.73-1.15)	Reference	1.30 (1.02-1.66)	1.45 (1.07-1.97)	1.63 (0.85-3.13)	1.30 (1.02-1.66)	1.30 (1.02-1.66)	1.45 (1.07-1.97)	1.63 (0.85-3.13)	1.05 (1.02-1.08)	0.002	p=0.656, 0%	p=0.839, 0%
HR (model 3) excluding early cases *3	0.84 (0.50-1.41)	1.08 (0.82-1.44)	0.92 (0.72-1.18)	Reference	1.23 (0.94-1.60)	1.40 (1.01-1.95)	1.68 (0.84-3.37)	1.23 (0.94-1.60)	1.23 (0.94-1.60)	1.40 (1.01-1.95)	1.68 (0.84-3.37)	1.04 (1.01-1.07)	0.02	p=0.695, 0%	p=0.821, 0%
Distal colon cancer⁴															
Number of cases (n=)	46	155	232	252	160	82	19	160	160	82	19				
CR (per 100,000)	50.68	54.1	49.9	54.31	62.16	63.03	66.15	62.16	62.16	63.03	66.15				
HR (model 1) Overall *1	0.91 (0.68-1.26)	0.97 (0.79-1.18)	0.88 (0.73-1.05)	Reference	1.18 (0.97-1.45)	1.27 (0.99-1.63)	1.77 (1.10-2.87)	1.18 (0.97-1.45)	1.18 (0.97-1.45)	1.27 (0.99-1.63)	1.77 (1.10-2.87)	1.00 (1.00-1.01)	0.776	p=0.002, 69.5%	p=0.262, 22.8%
HR (model 2) Overall *2	0.92 (0.68-1.28)	0.95 (0.77-1.16)	0.87 (0.73-1.04)	Reference	1.19 (0.97-1.45)	1.28 (1.00-1.65)	1.80 (1.11-2.92)	1.19 (0.97-1.45)	1.19 (0.97-1.45)	1.28 (1.00-1.65)	1.80 (1.11-2.92)	1.05 (1.03-1.08)	<0.001	p=0.001, 100%	p=0.293, 18.6%
HR (model 3) Overall *3	1.01 (0.70-1.46)	0.94 (0.76-1.18)	0.83 (0.68-1.01)	Reference	1.20 (0.97-1.48)	1.33 (1.02-1.73)	1.77 (1.06-3.00)	1.20 (0.97-1.48)	1.20 (0.97-1.48)	1.33 (1.02-1.73)	1.77 (1.06-3.00)	1.05 (1.03-1.08)	<0.001	p=0.627, 0%	p=0.126, 47.5%
HR (model 1) excluding early cases *1	0.89 (0.62-1.29)	1.01 (0.81-1.26)	0.93 (0.77-1.14)	Reference	1.21 (0.97-1.51)	1.37 (1.05-1.80)	2.20 (1.35-3.66)	1.21 (0.97-1.51)	1.21 (0.97-1.51)	1.37 (1.05-1.80)	2.20 (1.35-3.66)	1.05 (1.03-1.08)	<0.001	p=0.584, 0%	p=0.443, 0%
HR (model 2) excluding early cases *2	0.90 (0.62-1.30)	0.99 (0.80-1.24)	0.92 (0.76-1.12)	Reference	1.21 (0.97-1.51)	1.38 (1.05-1.82)	2.24 (1.35-3.69)	1.21 (0.97-1.51)	1.21 (0.97-1.51)	1.38 (1.05-1.82)	2.24 (1.35-3.69)	1.05 (1.03-1.08)	<0.001	p=0.598, 0%	p=0.445, 0%
HR (model 3) excluding early cases *3	1.00 (0.67-1.52)	1.00 (0.79-1.28)	0.87 (0.70-1.08)	Reference	1.22 (0.97-1.55)	1.44 (1.08-1.91)	2.24 (1.31-3.82)	1.22 (0.97-1.55)	1.22 (0.97-1.55)	1.44 (1.08-1.91)	2.24 (1.31-3.82)	1.06 (1.03-1.08)	<0.001	p=0.728, 0%	p=0.174, 42.8%
Rectal cancer															
Number of cases (n=)	59	179	325	284	158	80	26	158	158	80	26				
CR (per 100,000)	64.87	62.48	69.9	61.21	61.38	61.49	90.52	61.38	61.38	61.49	90.52				
HR (model 1) Overall *1	0.93 (0.70-1.24)	0.97 (0.80-1.17)	1.10 (0.94-1.29)	Reference	1.03 (0.85-1.25)	1.16 (0.89-1.49)	1.79 (1.19-2.69)	1.03 (0.85-1.25)	1.03 (0.85-1.25)	1.16 (0.89-1.49)	1.79 (1.19-2.69)	1.02 (1.00-1.04)	0.142	p=0.979, 0%	p=0.467, 0%
HR (model 2) Overall *2	0.92 (0.69-1.23)	0.95 (0.79-1.15)	1.09 (0.93-1.28)	Reference	1.04 (0.86-1.27)	1.17 (0.91-1.52)	1.85 (1.23-2.78)	1.04 (0.86-1.27)	1.04 (0.86-1.27)	1.17 (0.91-1.52)	1.85 (1.23-2.78)	1.02 (1.00-1.04)	0.102	p=0.980, 0%	p=0.450, 0%
HR (model 3) Overall *3	0.91 (0.65-1.27)	0.98 (0.80-1.21)	1.12 (0.94-1.33)	Reference	1.12 (0.91-1.37)	1.20 (0.91-1.58)	1.57 (0.97-2.53)	1.12 (0.91-1.37)	1.12 (0.91-1.37)	1.20 (0.91-1.58)	1.57 (0.97-2.53)	1.02 (0.98-1.04)	0.202	p=0.924, 0%	p=0.256, 24.9%
HR (model 1) excluding early cases *1	0.96 (0.69-1.32)	0.88 (0.71-1.10)	1.03 (0.88-1.23)	Reference	1.05 (0.85-1.30)	1.19 (0.89-1.58)	1.87 (1.21-2.88)	1.05 (0.85-1.30)	1.05 (0.85-1.30)	1.19 (0.89-1.58)	1.87 (1.21-2.88)	1.03 (1.00-1.05)	0.035	p=0.562, 0%	p=0.701, 0%
HR (model 2) excluding early cases *2	0.95 (0.69-1.31)	0.86 (0.70-1.07)	1.01 (0.85-1.21)	Reference	1.06 (0.86-1.32)	1.21 (0.90-1.61)	1.92 (1.25-2.97)	1.06 (0.86-1.32)	1.06 (0.86-1.32)	1.21 (0.90-1.61)	1.92 (1.25-2.97)	1.03 (1.00-1.05)	0.023	p=0.517, 0%	p=0.668, 0%
HR (model 3) excluding early cases *3	0.97 (0.67-1.41)	0.89 (0.70-1.14)	1.03 (0.84-1.26)	Reference	1.13 (0.90-1.42)	1.20 (0.88-1.65)	1.52 (0.91-2.55)	1.13 (0.90-1.42)	1.13 (0.90-1.42)	1.20 (0.88-1.65)	1.52 (0.91-2.55)	1.03 (1.00-1.05)	0.069	p=0.504, 0%	p=0.721, 0%

*1 Adjusted for age and area.

*2 Adjusted for age, area, smoking (never, former, current <20 pieces/d, current ≥ 20 pieces/d, or unknown) and drinking (never, <1 week/d, current <23g/d, 23 to <46g/d, 46 to <69g/d, ≥ 69g/d or more).

*3 Adjusted for age, area, smoking (never, former, current <20 pieces/d, current ≥ 20 pieces/d, or unknown), drinking (never, <1 week/d, current <23g/d, 23 to <46g/d, 46 to <69g/d, ≥ 69g/d or more) and total energy, red meat in quartile, dietary fiber in quartile, calcium intake in quartile, folate intake in quartile, and recreational physical exercise. This model is only for JPHC1, JPHC2, JACC, MIYAGI, OHSAKI, and Takayama based on availability of adjusting factors.

*4 Those whose ICD-O-3 topology code was C18.8 were excluded from analysis.

Table III-3. Pooled analysis for BMI and colorectal cancer risk according to subsite (Female)

Number of subjects (n=)	Body Mass Index										Trend		Heterogeneity P and I-squared (%)		
											(per 1kg/m2)		For trend		For the highest category
	<19 kg/m2 HR (95%CI)	19-21 kg/m2	<23 kg/m2	23-25 kg/m2	25-27 kg/m2	27-30 kg/m2	30-35 kg/m2	35-40 kg/m2	40-45 kg/m2	45-50 kg/m2	50-55 kg/m2	55-60 kg/m2	60-65 kg/m2	65-70 kg/m2	
Person Years (n=)	14467	32423	48060	42249	25623	15830	4805								
Person Years (n=)	146751.95	353214.1	537047.03	478890.4	291734.7	180691.72	54564.75								
Colorectal cancer															
Number of cases (n=)	130	314	480	438	301	192	69								
CR (per 100,000)	88.58	88.9	89.38	91.46	103.18	106.26	126.46								
HR1 Overall *1	0.93 (0.76-1.14)	1.00 (0.86-1.16)	1.00 (0.88-1.14)	Reference	1.08 (0.93-1.25)	1.10 (0.93-1.31)	1.31 (1.01-1.69)								
HR2 Overall *2	0.93 (0.76-1.13)	1.00 (0.86-1.16)	1.00 (0.88-1.14)	Reference	1.06 (0.92-1.23)	1.10 (0.93-1.31)	1.30 (1.00-1.68)								
HR3 Overall *3	0.91 (0.73-1.15)	0.95 (0.80-1.13)	1.01 (0.88-1.17)	Reference	1.07 (0.91-1.25)	1.06 (0.88-1.28)	1.17 (0.87-1.57)								
HR1 excluding early cases *1	0.94 (0.74-1.18)	1.04 (0.88-1.22)	1.01 (0.87-1.17)	Reference	1.19 (1.01-1.40)	1.22 (1.01-1.47)	1.47 (1.05-2.06)								
HR2 excluding early cases *2	0.93 (0.74-1.18)	1.03 (0.87-1.21)	1.01 (0.87-1.17)	Reference	1.18 (1.00-1.38)	1.21 (1.00-1.44)	1.46 (1.04-2.04)								
HR3 excluding early cases *3	0.98 (0.75-1.27)	0.97 (0.81-1.18)	1.00 (0.85-1.17)	Reference	1.17 (0.98-1.40)	1.16 (0.94-1.42)	1.12 (0.81-1.57)								
Colon cancer															
Number of cases (n=)	76	215	330	512	217	136	48								
CR (per 100,000)	51.79	60.87	61.45	106.91	74.38	75.27	87.97								
HR1 Overall *1	0.80 (0.62-1.04)	1.00 (0.83-1.20)	1.03 (0.88-1.21)	Reference	1.19 (1.00-1.43)	1.22 (0.99-1.50)	1.40 (1.03-1.91)								
HR2 Overall *2	0.80 (0.61-1.04)	1.00 (0.83-1.20)	1.03 (0.88-1.21)	Reference	1.18 (0.99-1.41)	1.22 (0.99-1.51)	1.39 (1.02-1.90)								
HR3 Overall *3	0.71 (0.52-0.97)	0.87 (0.71-1.07)	1.00 (0.84-1.19)	Reference	1.21 (1.02-1.44)	1.11 (0.88-1.39)	1.18 (0.83-1.68)								
HR1 excluding early cases *1	0.83 (0.62-1.12)	1.00 (0.80-1.22)	1.03 (0.86-1.23)	Reference	1.27 (1.04-1.54)	1.29 (1.03-1.61)	1.47 (1.05-2.06)								
HR2 excluding early cases *2	0.83 (0.62-1.12)	0.99 (0.80-1.21)	1.02 (0.86-1.22)	Reference	1.25 (1.03-1.52)	1.29 (1.03-1.61)	1.46 (1.04-2.04)								
HR3 excluding early cases *3	0.83 (0.59-1.16)	0.86 (0.68-1.09)	0.98 (0.80-1.19)	Reference	1.24 (1.00-1.53)	1.19 (0.93-1.53)	1.31 (0.89-1.91)								
Proximal colon cancer															
Number of cases (n=)	33	103	176	182	107	84	25								
CR (per 100,000)	22.49	29.16	32.77	36.68	36.68	46.49	45.82								
HR1 Overall *1	0.76 (0.51-1.13)	0.98 (0.76-1.27)	1.07 (0.86-1.33)	Reference	1.09 (0.84-1.40)	1.34 (1.02-1.77)	1.40 (0.92-2.15)								
HR2 Overall *2	0.77 (0.52-1.14)	0.99 (0.76-1.28)	1.07 (0.86-1.33)	Reference	1.06 (0.82-1.38)	1.35 (1.02-1.77)	1.38 (0.89-2.13)								
HR3 Overall *3	0.67 (0.43-1.05)	0.85 (0.64-1.13)	1.04 (0.83-1.31)	Reference	1.01 (0.77-1.32)	1.20 (0.90-1.61)	1.26 (0.79-1.99)								
HR1 excluding early cases *1	0.81 (0.53-1.25)	0.95 (0.71-1.26)	0.99 (0.78-1.26)	Reference	1.13 (0.87-1.48)	1.36 (1.02-1.83)	1.56 (0.99-2.43)								
HR2 excluding early cases *2	0.82 (0.53-1.26)	0.95 (0.71-1.26)	0.99 (0.78-1.26)	Reference	1.11 (0.85-1.46)	1.36 (1.02-1.83)	1.52 (0.96-2.40)								
HR3 excluding early cases *3	0.79 (0.50-1.27)	0.82 (0.60-1.11)	0.95 (0.74-1.23)	Reference	1.06 (0.80-1.42)	1.25 (0.92-1.72)	1.38 (0.85-2.26)								
Distal colon cancer															
Number of cases (n=)	23	84	115	252	76	40	19								
CR (per 100,000)	15.67	23.78	21.41	52.62	26.05	22.14	34.82								
HR1 Overall *1	0.73 (0.46-1.17)	1.09 (0.80-1.47)	1.01 (0.77-1.33)	Reference	1.24 (0.91-1.69)	1.08 (0.74-1.58)	1.76 (1.06-2.92)								
HR2 Overall *2	0.72 (0.45-1.15)	1.08 (0.80-1.46)	1.00 (0.76-1.31)	Reference	1.24 (0.91-1.69)	1.07 (0.74-1.56)	1.76 (1.06-2.91)								
HR3 Overall *3	0.78 (0.46-1.31)	1.03 (0.73-1.44)	0.98 (0.72-1.32)	Reference	1.31 (0.93-1.84)	1.08 (0.71-1.65)	1.42 (0.76-2.66)								
HR1 excluding early cases *1	0.94 (0.56-1.59)	1.11 (0.78-1.59)	1.07 (0.79-1.46)	Reference	1.47 (1.05-2.07)	1.28 (0.85-1.92)	1.84 (1.03-3.27)								
HR2 excluding early cases *2	0.93 (0.55-1.57)	1.10 (0.77-1.57)	1.06 (0.78-1.44)	Reference	1.47 (1.05-2.07)	1.28 (0.85-1.92)	1.85 (1.04-3.28)								
HR3 excluding early cases *3	1.05 (0.58-1.91)	1.04 (0.69-1.56)	1.03 (0.73-1.46)	Reference	1.62 (1.12-2.35)	1.28 (0.80-2.06)	1.85 (0.91-3.78)								
Rectal cancer															
Number of cases (n=)	53	97	147	284	80	54	20								
CR (per 100,000)	36.12	27.46	27.37	59.3	27.42	29.89	36.65								
HR1 Overall *1	1.31 (0.95-1.80)	0.99 (0.76-1.29)	0.94 (0.75-1.18)	Reference	0.89 (0.67-1.18)	0.93 (0.69-1.28)	1.35 (0.83-2.18)								
HR2 Overall *2	1.31 (0.95-1.81)	0.98 (0.76-1.27)	0.94 (0.74-1.18)	Reference	0.88 (0.66-1.17)	0.92 (0.67-1.27)	1.33 (0.82-2.15)								
HR3 Overall *3	1.44 (0.99-2.08)	1.12 (0.84-1.50)	1.05 (0.81-1.35)	Reference	0.88 (0.64-1.20)	0.99 (0.71-1.33)	1.39 (0.81-2.39)								
HR1 excluding early cases *1	1.35 (0.93-1.96)	1.07 (0.80-1.42)	0.94 (0.72-1.22)	Reference	1.04 (0.76-1.42)	1.05 (0.74-1.49)	1.43 (0.82-2.04)								
HR2 excluding early cases *2	1.35 (0.93-1.97)	1.06 (0.80-1.42)	0.94 (0.72-1.22)	Reference	1.03 (0.75-1.40)	1.04 (0.73-1.48)	1.11 (0.61-2.01)								
HR3 excluding early cases *3	1.52 (0.99-2.34)	1.23 (0.89-1.70)	1.05 (0.78-1.40)	Reference	1.00 (0.71-1.41)	1.13 (0.77-1.67)	1.02 (0.50-2.06)								

*1 Adjusted for age and area.

*2 Adjusted for age, area, smoking (never, former, current, or unknown) and drinking (never, <1 week/d, current <23g/d, 23 or more)

*3 Adjusted for age, area, smoking (never, former, current or unknown), drinking (never, <1 week/d, current <23g/d, 23 or more) and total energy, red meat in quartile, dietary fiber in quartile, calcium intake in quartile, and recreational physical exercise. This model is only for JPHC1, JPHC2, JACC, MIYAGI1, OHSAKI, and Takayama based on availability of adjusting factors.

*4 Those whose ICD-O-3 topology code was C18-8 were excluded from analysis.

Supplemental table III-1. Pooled analysis for BMI and colorectal cancer risk according to subsite (Female, Premenopausal)

	Body Mass Index										Trend		Heterogeneity			
											P and I-squared (%)		For trend		For the highest category	
	<19 kg/m ² HR (95%CI)	19- <21 kg/m ²	<23 kg/m ²	23- <25 kg/m ²	25- <27 kg/m ²	27- <30 kg/m ²	30- kg/m ²	Trend (per 1kg/m ²)		trend p		For trend		For the highest category		
Number of subjects																
(n=)	4498	12791	17670	14239	7668	4435	1336									
Person Years (n=)	50169.28	146870.57	207783.23	170294.37	93362.57	54178.85	16274.67									
Colorectal cancer																
Number of cases (n=)	27	82	119	84	43	26	12									
CR (per 100,000)	53.82	55.83	57.27	49.33	46.06	47.99	73.73									
HR1 Overall *1	1.27 (0.80-2.02)	1.23 (0.89-1.69)	1.21 (0.91-1.61)	Reference	0.94 (0.64-1.38)	1.02 (0.65-1.60)	1.65 (0.88-3.10)	0.95 (0.91-0.98)	0			p<0.001, 93.0%			p=0.509, 0%	
HR2 Overall *2	1.26 (0.79-2.00)	1.22 (0.89-1.68)	1.21 (0.91-1.60)	Reference	0.92 (0.63-1.35)	1.01 (0.64-1.59)	1.59 (0.85-2.99)	0.98 (0.95-1.02)	0.29			p=0.344, 11.1%			p=0.474, 0%	
HR3 Overall *3	1.32 (0.77-2.26)	1.33 (0.93-1.90)	1.28 (0.94-1.75)	Reference	1.02 (0.67-1.56)	0.93 (0.56-1.54)	1.60 (0.80-3.21)	0.98 (0.95-1.02)	0.33			p=0.210, 30.1%			p=0.406, 0.1%	
Colon cancer																
Number of cases (n=)	12	50	79	44	25	17	9									
CR (per 100,000)	23.92	34.04	38.02	25.84	26.78	31.38	55.3									
HR1 Overall *1	0.98 (0.48-2.01)	1.21 (0.77-1.89)	1.42 (0.97-2.07)	Reference	1.02 (0.61-1.72)	1.24 (0.69-2.22)	2.38 (1.08-5.26)	1.00 (0.96-1.05)	0.87			p=0.186, 30.3%			p=0.387, 0%	
HR2 Overall *2	0.98 (0.48-2.01)	1.20 (0.77-1.88)	1.41 (0.96-2.06)	Reference	1.02 (0.61-1.71)	1.22 (0.68-2.20)	2.28 (1.03-5.05)	1.00 (0.96-1.05)	0.84			p=0.200, 28.6%			p=0.381, 0%	
HR3 Overall *3	1.17 (0.44-3.14)	1.20 (0.72-2.00)	1.46 (0.96-2.23)	Reference	1.10 (0.62-1.96)	1.07 (0.54-2.10)	2.40 (0.96-6.02)	1.02 (0.97-1.07)	0.72			p=0.136, 40.4%			p=0.315, 13.4%	
Proximal colon cancer																
Number of cases (n=)	4	18	35	15	12	9	5									
CR (per 100,000)	7.97	12.26	16.84	8.81	12.85	16.61	30.72									
HR1 Overall *1	0.75 (0.20-2.75)	1.23 (0.55-2.74)	1.67 (0.89-3.13)	Reference	1.33 (0.59-2.97)	1.05 (0.37-2.96)	2.36 (0.66-8.43)	1.06 (0.99-1.12)	0.09			p=0.143, 35.7%			p=0.849, 0%	
HR2 Overall *2	0.75 (0.20-2.78)	1.29 (0.58-2.88)	1.67 (0.89-3.14)	Reference	1.34 (0.60-2.99)	1.08 (0.38-3.03)	2.30 (0.64-8.24)	1.06 (0.99-1.13)	0.08			p=0.093, 44.7%			p=0.864, 0%	
HR3 Overall *3	0.75 (0.09-6.17)	1.58 (0.64-3.91)	2.07 (1.02-4.23)	Reference	1.58 (0.67-3.75)	1.23 (0.38-4.02)	3.38 (0.89-12.92)	1.08 (1.01-1.16)	0.04			p=0.227, 27.7%			p=0.553, 0%	
Distal colon cancer																
Number of cases (n=)	3	23	37	25	10	6	4									
CR (per 100,000)	5.98	15.66	17.81	14.68	10.71	11.07	24.58									
HR1 Overall *1	3.12 (0.66-14.68)	1.04 (0.55-1.97)	1.27 (0.74-2.17)	Reference	1.01 (0.46-2.23)	1.02 (0.39-2.64)	4.03 (1.20-13.56)	1.00 (0.94-1.06)	0.91			p=0.266, 20.6%			p=0.529, 0%	
HR2 Overall *2	3.21 (0.65-15.91)	1.11 (0.54-2.26)	1.36 (0.73-2.51)	Reference	0.96 (0.40-2.30)	0.95 (0.30-3.05)	6.98 (1.12-43.48)	0.96 (0.89-1.03)	0.25			p=0.284, 19.8%			NE	
HR3 Overall *3	0.90 (0.53-1.54)	1.11 (0.77-1.60)	0.94 (0.67-1.30)	Reference	1.36 (0.95-1.94)	1.11 (0.71-1.74)	1.62 (0.86-3.04)	1.03 (0.99-1.06)	0.12			p=0.749, 0%			p=0.890, 0%	
Rectal cancer																
Number of cases (n=)	12	31	39	39	15	8	5									
CR (per 100,000)	23.92	21.11	18.77	22.9	16.07	14.77	30.72									
HR1 Overall *1	1.59 (0.85-2.96)	1.17 (0.72-1.90)	0.86 (0.54-1.35)	Reference	0.74 (0.41-1.35)	0.78 (0.37-1.64)	1.12 (0.33-3.78)	0.94 (0.89-1.00)	0.04			p=0.966, 0%			p=0.666, 0%	
HR2 Overall *2	1.58 (0.85-2.94)	1.18 (0.72-1.91)	0.86 (0.55-1.38)	Reference	0.86 (0.55-1.36)	0.69 (0.38-1.27)	0.98 (0.29-3.32)	0.94 (0.89-0.99)	0.02			p=0.984, 0%			p=0.765, 0%	
HR3 Overall *3	1.76 (0.89-3.48)	1.41 (0.85-2.34)	0.95 (0.58-1.57)	Reference	0.76 (0.39-1.48)	0.75 (0.34-1.66)	0.96 (0.28-3.26)	0.92 (0.87-0.98)	0.01			p=0.995, 0%			p=0.751, 0%	

*1 Adjusted for age and area.

*2 Adjusted for age, area, smoking (never, former, current, or unknown) and drinking (never, <1 week/d, current <23g/d, 23 or more)

*3 Adjusted for age, area, smoking (never, former, current or unknown), drinking (never, <1 week/d, current <23g/d, 23 or more) and total energy, red meat in quartile, dietary fiber in quartile, calcium intake in quartile, folate intake in quartile, and recreational physical exercise. This model is only for JPHC1, JPHC2, JACC, MIYAGI1, OHSAKI, and Takayama based on availability of adjusting factors.

*4 Those whose ICD-O-3 topology code was C18.8 were excluded from analysis.

Supplemental table III-2. Pooled analysis for BMI and colorectal cancer risk according to subsite (Female, Postmenopausal)

	Body Mass Index										Trend		Heterogeneity		
											P and I-squared (%)		For trend		For the highest category
	<19 kg/m ² HR (95%CI)	19- <21 kg/m ²	<23 kg/m ²	23- <25 kg/m ²	25- <27 kg/m ²	27- <30 kg/m ²	30- kg/m ² (per 1kg/m ²)	trend p							
Number of subjects	9232	18136	28008	25657	16175	10198	3052								
Person Years (n=)	89823.27	191507.73	305538.9	284405.73	179960.03	114545.27	34131.38								
Colorectal cancer															
Number of cases (n=)	95	215	334	322	235	144	51								
CR (per 100,000)	105.76	112.27	109.39	113.22	130.58	125.71	149.42								
HR1 Overall *1	0.94 (0.74-1.19)	0.96 (0.80-1.15)	0.97 (0.83-1.13)	Reference	1.13 (0.96-1.34)	1.09 (0.89-1.33)	1.33 (0.99-1.80)							p=0.900, 0%	
HR2 Overall *2	0.95 (0.75-1.20)	0.96 (0.80-1.15)	0.98 (0.84-1.14)	Reference	1.12 (0.95-1.33)	1.08 (0.88-1.33)	1.32 (0.98-1.79)							p=0.884, 0%	
HR3 Overall *3	0.91 (0.69-1.20)	0.86 (0.70-1.05)	0.97 (0.82-1.14)	Reference	1.09 (0.90-1.31)	1.05 (0.84-1.30)	1.18 (0.84-1.66)							p=0.951, 0%	
Colon cancer															
Number of cases (n=)	58	155	233	224	174	106	35								
CR (per 100,000)	64.57	80.94	76.31	78.76	96.69	92.54	102.54								
HR1 Overall *1	0.83 (0.61-1.13)	0.96 (0.77-1.19)	0.96 (0.80-1.16)	Reference	1.23 (1.01-1.51)	1.20 (0.94-1.52)	1.34 (0.94-1.93)							p=0.873, 0%	
HR2 Overall *2	0.83 (0.61-1.13)	0.96 (0.77-1.19)	0.96 (0.80-1.15)	Reference	1.21 (0.99-1.49)	1.20 (0.95-1.52)	1.33 (0.93-1.93)							p=0.864, 0%	
HR3 Overall *3	0.76 (0.53-1.07)	0.81 (0.63-1.03)	0.92 (0.75-1.12)	Reference	1.16 (0.93-1.44)	1.08 (0.83-1.40)	1.12 (0.74-1.69)							p=0.995, 0%	
Proximal colon cancer															
Number of cases (n=)	26	79	130	125	85	69	19								
CR (per 100,000)	28.95	41.25	42.58	43.95	47.23	60.24	55.67								
HR1 Overall *1	0.67 (0.45-0.98)	0.95 (0.71-1.27)	0.99 (0.77-1.27)	Reference	1.07 (0.80-1.42)	1.33 (0.98-1.80)	1.37 (0.84-2.23)							p=0.639, 0%	
HR2 Overall *2	0.74 (0.47-1.16)	0.96 (0.71-1.28)	0.99 (0.77-1.27)	Reference	1.04 (0.78-1.39)	1.33 (0.98-1.81)	1.33 (0.80-2.19)							p=0.608, 0%	
HR3 Overall *3	0.69 (0.42-1.12)	0.82 (0.59-1.13)	0.97 (0.75-1.25)	Reference	0.99 (0.73-1.34)	1.17 (0.51-1.62)	1.15 (0.67-1.98)							p=0.959, 0%	
Distal colon cancer															
Number of cases (n=)	19	58	73	71	60	29	12								
CR (per 100,000)	21.15	30.29	23.91	24.96	33.34	25.32	35.16								
HR1 Overall *1	0.90 (0.53-1.54)	1.11 (0.77-1.60)	0.94 (0.67-1.30)	Reference	1.36 (0.95-1.94)	1.11 (0.71-1.74)	1.62 (0.86-3.04)							p=0.749, 0%	
HR2 Overall *2	0.90 (0.53-1.52)	1.10 (0.77-1.60)	0.93 (0.67-1.29)	Reference	1.37 (0.96-1.95)	1.12 (0.71-1.75)	1.64 (0.87-3.08)							p=0.739, 0%	
HR3 Overall *3	0.91 (0.50-1.67)	0.91 (0.61-1.38)	0.86 (0.60-1.24)	Reference	1.34 (0.91-1.98)	1.05 (0.64-1.72)	1.45 (0.70-2.98)							p=0.785, 0%	
Rectal cancer															
Number of cases (n=)	38	59	98	94	60	35	16								
CR (per 100,000)	42.31	30.81	32.1	33.05	33.34	30.56	46.88								
HR1 Overall *1	1.37 (0.92-2.03)	0.95 (0.68-1.32)	1.00 (0.76-1.32)	Reference	1.02 (0.73-1.43)	0.94 (0.63-1.38)	1.68 (0.96-2.95)							p=0.892, 0%	
HR2 Overall *2	1.40 (0.94-2.08)	0.94 (0.68-1.31)	1.00 (0.76-1.33)	Reference	1.02 (0.73-1.43)	0.94 (0.64-1.38)	1.68 (0.96-2.97)							p=0.868, 0%	
HR3 Overall *3	1.44 (0.91-2.29)	0.99 (0.68-1.44)	1.12 (0.83-1.53)	Reference	0.95 (0.66-1.38)	0.97 (0.64-1.47)	1.81 (0.96-3.42)							p=0.916, 0%	

*1 Adjusted for age and area.

*2 Adjusted for age, area, smoking (never, former, current, or unknown) and drinking (never, <1 week/d, current <23g/d, 23 or more)

*3 Adjusted for age, area, smoking (never, former, current or unknown), drinking (never, <1 week/d, current <23g/d, 23 or more) and total energy, red meat in quartile, dietary fiber in quartile, calcium intake in quartile, folate intake in quartile, and recreational physical exercise. This model is only for JPHC1, JPHC2, JACC, MIYAGI, OHSAKI, and Takayama based on availability of adjusting factors.

*4 Those whose ICD-O-3 topology code was C18.8 were excluded from analysis.

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 国立がん研究センターがん予防・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和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、葉酸、穀類、牛乳・乳製品、肉、魚、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知見を整理し、評価を行った。

その結果、米と胃がんとの関連については **possible** であると判定された。葉酸と胃がん、食パターンと前立腺がんに関する研究はなく、その他の関連についてはいずれも少数の研究が散見されるのみで、関連を判定するにはデータは不十分であった。

さらに、受動喫煙、心理社会要因、糖尿病、メタボリックシンドローム、および IARC が発がん物質として **Group 1** としてあげている要因についても分析疫学研究のエビデンスを整理した。

I. 日本人における栄養素(葉酸)、食品群(穀類、牛乳・乳製品、肉、魚)、食パターン、受動喫煙、糖尿病、メタボリックシンドローム、および IARC の定める **Group 1** 発がん物質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

昨年度までに、喫煙・飲酒・体格および食事関連要因として野菜・果物・緑茶・イソフラボン・カロテノイド・ビタミンなどを取り上げ、胃および前立腺がんリスクとの関連について、日本人を対象とした分析疫学研究のレビューをおこなった。2007年に刊行された世界がん研究基金と米国がん研究協会(WCRF/AICR)による、これまでの疫学研究の結果をまとめた報告書によると、胃がんと穀類について、その関連は **Limited-no conclusion** とされている。な

お、同書の1997版ではでんぷんが胃がんのリスク上昇に関連するのは **probable** との判定であった。各国の主食の種類は多岐にわたり、米を主食とし、胃がんの罹患率の高い日本においてその関連を評価することは重要な意義を持つ。また、前立腺発がんに関連する要因として、肉や魚が **Limited-no conclusion** とされている。しかし、前立腺がんは国により罹患率に差があり、食事をはじめとする環境要因が関連することが示唆されており、なかでも、肉は罹患率の多い欧米で多く、魚は罹患率の少ないアジア諸国で多く摂取されるものであることから、前立腺発

がんにおいて、重要な食品と考えられる。今年度は、今まで本研究でレビューされていない、葉酸・肉・魚・穀類について、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い、サマリーテーブルを作成した。

さらに、IARCも Group1 発がん要因として取り上げている受動喫煙、Epstein-Bar Virus と胃がんとの関連について知見を整理した。また、糖尿病及び関連マーカーと胃がんとの関連については本研究班ですでに possible と判定したが、近年注目されているメタボリックシンドロームについての知見を新たに収集した。また、様々な疫学研究で、糖尿病と前立腺癌は負の関連であることが報告され、近年、前立腺がんと糖尿病との関連についての 19 研究をレビューした結果では、統合リスクが 0.84 (95%信頼区間=0.76-0.93) であったことが報告されている (Kasper JS, 2006)。今年度は、今までに行われていない、糖尿病、メタボリックシンドローム関連要因について、同様にレビューを行い、エビデンステーブルを作成した。

B. 研究方法

葉酸、肉、魚、穀類、乳製品、食パターン、受動喫煙、糖尿病、およびメタボリックシンドロームと胃および前立腺がんとの関連について、また、IARC の定める Group1 発がん物質 (Epstein-Bar virus) と胃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) 葉酸: 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) 肉 (付表 S-33,34): 症例・対照研究が3件あるのみであった。うち1つの研究で、鶏肉による強い正の関連、また別の研究で加工肉による弱い負の関連が観察されたが、判定は insufficient にとどまった。

iii) 魚 (付表 S-35,36): 症例・対照研究が3件あるのみであった。1つの研究で干し・塩魚で弱い正の関連、また別の研究では逆に塩魚や調理した魚でそれぞれ弱い・中等度の負の関連がみられた。また、調理法 (6種類) 別に分析したほかの研究ではいずれの魚でも関連は認められなかった。判定は insufficient にとどまった。

iv) 穀類 (付表 S-37,38): コホート研究が1件、症例・対照研究が4件抽出された。症例・対照研究のうち、3件が米で正の関連 (うち1件は中等度、2件は強い関連) をみとめた。食塩を補正しても強い正の関連を示した研究があることおよび糖尿病を介したメカニズムが考えられることから (糖尿病と胃がんとの関連は possible)、関連は possible であると判定された。

v) 牛乳・乳製品 (付表 S-39,40): コホート研究が1件、症例・対照研究が3件抽出された。1つの研究で

バターが弱い正の関連を示したが、牛乳・チーズなど他の製品はいずれの研究においても関連はみられず、insufficientと判定された。

vi)食パターン(付表 S-41):コホート研究が2件と、少数の研究が散見されるのみであり、insufficientと判定された。

vii) 受動喫煙(表 I-1)・心理社会要因(表 I-2)・糖尿病(possibleと判定済み)・メタボリックシンドローム(表 I-3)・Epstein-Bar virus(表 I-4):受動喫煙についてはコホート研究1件、心理社会要因についてはコホート研究3件、メタボリックシンドロームについてはコホート研究1件、Epstein-Bar virusについてはコホート研究1件が抽出された。

2) 前立腺がん

i) 葉酸(付表 S-42)

1つの症例対照研究において、葉酸摂取と前立腺がんリスクに関連はみられなかった。判定はinsufficientにとどまった。

ii) 肉(付表 S-43,44)

2つのコホート研究、3つの症例対照研究において、総じて前立腺がんリスクとの明確な関連は認めなかったが、1つの症例対照研究で、摂取を4分位にわけたときの最小摂取群と比較して、第2摂取群で、相対危険度 2.19 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) 魚(付表 S-45,46)

1つのコホート研究において、摂取頻度によりスコア化し、そのスコアを3群にわけたとき、魚の摂取が多い群で、相対危険度 1.77 と統計学的有意にリスクが上昇していた。一方、1つのコホート研究で、摂取量を2群に分けたとき、低摂取群と比較して高摂取群で、相対危険度 0.12 と統計学的有意にリスクが低下し、1つの症例対照研究で、摂取を4分位にわけたときの最小摂取群と比較して、最高摂取群で、相対危

険度 0.45、傾向性の検定 $p=0.04$ 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) 穀類(付表 S-47,48)

2つのコホート研究、3つの症例対照研究において、総じて前立腺がんリスクとの明確な関連は認めなかった。判定はinsufficientにとどまった。

v) 糖尿病(表 I-5,6)・メタボリックシンドローム(表 I-7):糖尿病についてはコホート研究が3件、症例対照研究1件、メタボリックシンドローム関連要因についてはコホート研究が1件抽出された。

D. 考察

1) 胃がん

葉酸・肉・魚・穀類・乳製品摂取・食パターンと胃がんについて日本人を対象にした研究をレビューしたところ、米と胃がんについてのみ、possibleな関連があると判定され、他の要因についてはinsufficientにとどまった。

米と胃がんとの関連において、研究数は必ずしも多くないものの、うち2件が中等度(↑↑)、1件は食塩で調整後も強い(↑↑↑)関連が見出され、今回の判定となった。考えられるメカニズムとしては、白米摂取による糖尿病のリスク上昇が挙げられる。精製した炭水化物食品により、糖代謝に悪影響があることは多くの知見から示唆されており、近年のわが国の大規模コホート研究からも、白米摂取が女性において糖尿病のリスクを上昇させることが示された(Nanri A et al. 2010)。白米はグリセミックインデックスが高いだけでなく、精米の過程で糖尿病に予防的に働く食物繊維やマグネシウムが失われることも知られている。一方、糖尿病と胃がんとの関連についてはヘリコバクター・ピロリ菌感染下でガストリン分泌が上昇し、これが膵臓からのインスリンの分泌を促す可能性が指摘されており、先に研究班において関連はpossible

であると判定されている。日本人の主食としての米だが、今後も食塩や精製の影響などを慎重に考慮した上での研究の蓄積が必要である。

肉については WCRF の報告書(2007)において加工肉が Limited-suggestive、加工していない肉は Limited-no conclusion と位置づけられている。食生活の変化で加工肉の摂取が日本においても上昇した場合、食塩の摂取源としても今後胃がんとの関連が注目される。

魚については塩漬けなどの加工による影響と、抗炎症作用が期待される n-3 系脂肪酸の作用がある。干し魚を含む高塩分食品はすでに胃がんとの関連は probable と判定されている。

食パターンについては2研究にとどまり、判定は不可能であったが、研究集団により抽出されるパターンも固有となることから、米と胃がん (traditional pattern、rice/snack pattern) や食塩と胃がん (traditional pattern) との関連を考察する際の新たな視点として併用して活用するのが望ましいかもしれない。

受動喫煙、心理社会要因、メタボリックシンドローム、EBV とともに研究数はいまだ多くないのが現状である。

2) 前立腺がん

葉酸・肉・魚・穀類摂取と前立腺がんについて日本人を対象にした研究をレビューしたところ、研究数は少なく、関連を判定するには不十分であった。

葉酸については、DNA 合成、修復、メチル化に関与することにより、発がんに関わる可能性が考えられている。WCRF/AICR 報告書では葉酸は前立腺がんに関連する要因として報告されていないが、血中葉酸レベルと前立腺がんの関連を報告した6研究をメタアナリシスした結果では、統合リスクが 1.18 (random effects pooled estimate, 95%信頼区間 1.00-1.40) とリスクの上昇が報告されている (Collin SM, 2010)。今

回レビューした日本人での研究では、葉酸摂取と前立腺がんの研究数は少なく、今後の研究結果の蓄積が必要である。

肉は、動物性脂肪、ヘム鉄、調理法により生じるヘテロサイクリックアミン・芳香族炭化水素などを含むことにより、前立腺がん発がんに関わる可能性が示唆されている。WCRF/AICR 報告書によると、肉は、Limited-no conclusion とされている。近年、11の観察研究をメタアナリシスした結果では、赤肉摂取の統合リスクは 1.00 (high vs. low, 95%信頼区間 0.96-1.05) であり、関連がないことが報告されている (Alexander DD, 2010)。今回レビューした日本人での研究では、3つの症例対照研究で肉摂取と弱い正の関連を示していたが、肉摂取と前立腺がんの研究数は少なく、今後の研究結果の蓄積が必要である。

魚は、前立腺罹患率の低い国で多く摂取されていることや、N-3 系不飽和脂肪酸などを含むことにより、前立腺がん発がんに予防的に作用する可能性が示唆されている。WCRF/AICR 報告書によると、魚は、Limited-no conclusion とされているが、近年、24の観察研究をメタアナリシスした結果では、魚摂取と前立腺がん罹患の統合リスクは 0.85 (12 症例対照研究, 95%信頼区間 0.72-1.00)、1.01 (12 コホート研究, 95%信頼区間 0.90-1.14) であり、さらに、前立腺がん死亡の統合リスクは 0.37 (4 コホート研究, 95%信頼区間 0.18-0.74) と、前立腺がん死亡リスクの低下が報告されている (Szymanski KM, 2010)。今回レビューした日本人での研究では、2つのコホート研究と2つの症例対照研究で中程度～強い負の関連を示していたが、1つのコホート研究では中程度の正の関連を示しており、魚摂取と前立腺がんの研究数は少なく、今後の研究結果の蓄積が必要である。

穀類については、日本人の主食である米飯はグリセミックインデックスが高く、糖尿病との関連が示唆されている一方で、近年、糖尿病と前立腺

がんについての19研究をレビューした結果では、糖尿病と前立腺癌は負の関連である(統合リスク0.84 (95%信頼区間=0.76-0.93)) ことが報告されている(Kasper JS, 2006)。今回レビューした日本人での研究では、2つの症例対照研究で弱い正の関連を示していたが、穀類摂取と前立腺がんの研究数は少なく、今後の研究結果の蓄積が必要である。

E. 結論

日本人における栄養素(葉酸)、食品群(穀類、牛乳・乳製品、肉、魚)、食パターン、受動喫煙、糖尿病、メタボリックシンドローム、および IARC の定める Group1 発がん物質(Epstein-Bar virus)と胃および前立腺がんとの疫学的知見を整理した。米と胃がんとの関連については関連は possible と判定された(糖尿病と胃がんは possible と判定済み)が、その他の要因については日本人を対象とした研究は少なく、関連を判定するには不十分であり、さらなる研究の必要性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sasazuki S, Tsugane S et al. Intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and development of colorectal cancer by subsite: Japan public health center-based prospective study. Int J Cancer. 2011 (in press).

2) Sasazuki S, Tsugane 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;31:712-8.

2. 学会発表

1) 笹月 静、津金昌一郎他：高感度CRP及びSAA(血清アミロイドA)と胃がんとの関連—多目的コホート研究—、第69回日本癌学会学術総会、2010年9月22—24日、大阪府大阪市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1-1. 受動喫煙と胃がん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	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Incident	Number of incident cases or deaths	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	P for trend	Confounding variables considered	Comments
Nishino Y et al. (2001)	1984-1992 (9yrs)	Population (Miyagi)	9675 non smoking women, 40yr-	Population (Miyagi)	Incident	83 women	Smoking status in the household husband(-) other members(-) husband(+) other members(+) husband(-) other members(-) husband(+) other members(+)	Living with smokers husband other household members	33 24 15 11	1 0.90 (0.52-1.5)a 0.91 (0.48-1.7)a 0.90 (0.45-1.8)a		a Age, b Age, area, alcohol intake, green and yellow vegetable intake, and fruit intake. c smoking related cancers: oral cavity and pharynx, esophagus, pancreas, larynx, lung, urinary bladder, and renal pelvis;→ living with husband 1.7 (p=0.08).	

表1-2. 心理社会的要因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	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Incident	Number of incident cases or deaths	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or n)	P for trend	Confounding variables considered	Comments
Nakaya et al. (2003)	1972(M-W)	population (40-64 years old)	5192(M+W)	population	Incident	229	Extraversion Neuroticism Psychoticism Lie					Adjusted for sex, age, BMI, alcohol habit, smoking habit, education, family history of cancer. →excluding first 3 years→p=0.43	Adjusted for sex, age, BMI, alcohol habit, smoking habit, education, family history of cancer. Extraversion: 外向性 neuroticism: 神経質傾向 psychoticism: 神経症的 Lie: 虚言癖
Hirokawa et al. (2004)	2004	population (Takayama Study)	13,226 men 14,880 women	population (Takayama Study)	death	78men 40women	R/A personality score 0-5 6-8 9-11					Adjusted for age, smoking status, marital status, BMI, exercise, alcohol per week, hours of sleep, number of children, years of education	Rationality/antimaterialist personality scale: consisting of 11 items to assess characteristics such as rational thinking and repression emotion
Nishi N et al. (2008)	2008	atomic bomb survivors and unexposed controls in Hiroshima and Nagasaki (Life Span Study)	32883(12747me n+ 20126women) -75yr	atomic bomb survivors and unexposed controls in Hiroshima and Nagasaki (Life Span Study)	death	363men 262women	years of education 13<=yr 10-12yr <=9yr years of education 13<=yr 10-12yr <=9yr					age, BMI, smoking, radiation dose, city	
			incidence			660men 485women	years of education 13<=yr 10-12yr <=9yr years of education 13<=yr 10-12yr <=9yr						

表1-3. ステロイドホルモ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	Number of subjects for analysis	Study population	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	Comments
Inoue et al. (2009)	1990-2004	27,724 (9548 men and 18,176 women)	Population (JPHC Study) health check up participants	Incidence	Incidence	233 men 138 women	Metabolic factor in aggregate >=3 factors >=2 factors in addition to being overweight >=3 factors >=2 factors in addition to being overweight	44 29 24 17	0.87 (0.62-1.21) 0.85 (0.57-1.26) 0.77 (0.49-1.21) 0.80 (0.48-1.34)		Age, area, smoking status, ethanol intake, total serum cholesterol	Components of metabolic factors: i) high BP (>=130/85mmHg and/or drug use, ii) high glucose(>=5.55mmol/l(100mg/dl)fasting or >=7.77mmol/l(140mg/dl) non fasting, and/or on treatment, iii) low HDL((less than 1.03mmol/l(40mg/dl))for men and less than 1.29mmol/l(50mg/dl) for women, iv) high TG(>=1.69mmol/l(150mg/dl)) and v) overweight(BMI>=25).

表1-4. Epstein-Barr virusと胃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	Study time	Type and source	Study subjects	Definitior	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI or p)	P for trend	Confounding variables considered	Comments	
Shinkura et al. (2000)	1992-1995	hospital vs health check up examinee	EBV-positive	Kaoshima City health check up at Kagoshima Medical Laboratory Center	64 (51 men and 13 women)	73 (22 men and 51 women)	EBV-positive cases vs EBV-negative cases Seroprevalence rates of EBV capsid antigen-IgA EBV early antigen-IgG EBV early antigen-IgA	3.4 (1.3-8.8) 6.6 (2.7-16) 0.6 (0.9-9)	0.009 <0.001 0.717	Sex and age.	EBV capsid antigen-IgC and EBV-determined nuclear antigen were 100% for all 3 groups.	
			EBV-negative controls		59 (31 men and 28 women)		EBV-negative cases vs healthy controls Seroprevalence rates of EBV capsid antigen-IgA EBV early antigen-IgG EBV early antigen-IgA	2.6 (0.5-13) 4.9 (1.2-20) —	0.235 0.02			
			cases vs healthy controls				Seroprevalence rates of EBV capsid antigen-IgA EBV early antigen-IgG EBV early antigen-IgA	4.4 10.0 —	NA NA			calculated by seropositivity (%), P†

表1-5. 糖尿病と前立腺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	Study period	Study population Number of subjects for analysis	Source of subjects JPHC	Event followed Incidence	Number of incident cases	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Inoue et al. 2006	2006	1990-2003	46,548men	JPHC	Incidence	284men	Those without a history of DM Those with a history of DM	266 18	1 0.82 (0.51-1.33)		Age, area, study area, history of cerebrovascular disease, history of ischemic heart disease, smoking, ethanol intake, BMI, leisure-time physical activity, green vegetable intake, and coffee intake.	
Khan et al. 2006	2006	1988-1977	23,378men	JACC	Incidence	98men	Those without a history of DM Those with a history of DM	1 0.98 (0.47-2.03)			Age, BMI, smoking, and drinking.	
Li et al. 2010	2010	1995-2003	22,458men	Osaki Cohort Study	Incidence	230men	Those without a history of DM Those with a history of DM	208 22	1 1.18 (0.76-1.83)		Age, family history of cancer, BMI, smoking status, total energy intake per day and average sleep duration.	Advanced: HR=1.89 (1.02-3.50)

表1-6. 糖尿病と前立腺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	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
Kuriki et 2007	2007	1988-2000	Hospital based (Aichi Cancer Center, HERPACC)	Cases: hospital-based and population-based cancer	107men	14,199men	Those without a history of DM Those with a history of DM	1 1.54 (0.85-2.79)		Age, BMI, drinking, smoking, regular physical exercise, bowel movement, family history of cancer for each site, family history of diabetes, dietary restriction, raw vegetable intake, greasy foods intake and snacking.	

表1-7. メタボリックシンドロームと前立腺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	Study period	Study population Number of subjects for analysis	Source of subjects JPHC <th>Event followed Incidence</th> <th>Number of incident cases</th> <th>Category</th> <th>Number among cases</th> <th>Relative risk (95%CI or p)</th> <th>p for trend</th> <th>Confounding variables considered</th> <th>Comments</th>	Event followed Incidence	Number of incident cases	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Inoue et al. 2009	2009	1990-2004	9,548men	JPHC	Incidence	119men	>=3 factors >=2 factors in addition to being overweight high blood pressure high glucose Low HDL-cholesterol High triglycerides Overweight	22 14 86 27 15 30 35	0.76 (0.47-1.22) 0.65 (0.37-1.15) 1.21 (0.65-1.58) 1.01 (0.65-1.58) 0.99 (0.57-1.73) 0.82 (0.53-1.27) 0.99 (0.66-1.48)		Age, area, smoking status, weekly ethanol intake, and total serum cholesterol.	

表S-1 肉と全がんとの関連に関するコホート研究(サマリーテーブル)

References	Study period			Study population			Magnitude of association
	Year (Ref. No.)	Sex	Number of subjects	Ranged age	Event	Number of incident cases or deaths	
Hirayama T et al.	1990 1	men women	122,261 142857	40<= 40<=	death death	8,794 5946	- -

表S-2 魚と全がんとの関連に関するコホート研究(サマリーテーブル)

References	Study period			Study population			Magnitude of association
	Year (Ref. No.)	Sex	Number of subjects	Ranged age	Event	Number of incident cases or deaths	
Hirayama T et al.	1990 1	men women	122,261 142857	40<= 40<=	death death	8,794 5946	↓ ↓ -

表S-3 牛乳・乳製品と全がんとの関連に関するコホート研究(サマリーテーブル)

References	Study period			Study population			Magnitude of association
	Year (Ref. No.)	Sex	Number of subjects	Ranged age	Event	Number of incident cases or deaths	
Matsumoto M et al.	2007 1	men+wom	11,606	40<=	death	255	milk butter yogurt -

表S-4. 穀類と大腸がんの関連に関するコホート研究(サマリナーテーブル)

Reference	Study period				Study population				Magnitude of association*			
	Sex	No. of subjects	Age range	Event	No. of incident cases	Colon	Rectum	Colorectum	Colon	Rectum	Colorectum	
Khan et al. 2004 (1)	Men	1524	≥40 yr	Death	15	NA	NA	NA	NA	NA	↓ ⁿ	
	Women	1634	≥40 yr	Death	14	NA	NA	NA	NA	NA	—	
Kojima et al. 2004 (2)	Men	45 181	40-79 yr	Death	254	—	—	—	—	—	↓ ^r	
	Women	62 643	40-79 yr	Death	203	—	—	—	—	—	↑ ^r	

NA, not available

* ↑ ↑ or ↓ ↓ ↓ ↓, strong; ↑ ↑ or ↓ ↓, moderate; ↑ or ↓, weak; —, no association (see text for more detailed definition)
r, rice; b, bread; n, noodle; p; potato

表S-5. 穀類と大腸がんの関連に関する症例対照研究(サマリナーテーブル)

Reference	Study period				Study subjects				Magnitude of association*			
	Sex	Age range	No. of cases	No. of controls	Sex	Age range	Colon	Rectum	Colorectum	Colon	Rectum	Colorectum
Kondo 1975 (1)	Men and women	Not specified	393	582	Men and women	Not specified	—	—	—	↑ ^r , ↓ ^b	—	NA
Haenszel 1980 (2)	Men and women	Not specified	588	1176	Men and women	Not specified	NA	NA	—	NA	—	—
Tajima and Tominaga 1985 (3)	Men	40-79 yr	52	111	Men	40-79 yr	↑ ^b	↓ ^b	—	—	—	NA
Hoshiyama et al. 1993 (4)	Men and women	40-69 yr	181 (M:98, F:83)	653 (M:343, F:310)	Men and women	40-69 yr	↑ ^r , ↓ ^b	↑ ^r	—	—	—	NA
Kotake et al. 1995 (5)	Men and women	Not specified	363 (M:214, F:149)	363 (M:214, F:149)	Men and women	Not specified	↓ ^r	↓ ^r	↓ ^r	↓ ^r	↓ ^r	NA
Inoue et al. 1995 (6)	Men	24-86 yr	257	8621	Men	24-86 yr	—	—	—	—	—	NA
	Women	24-88 yr	175	23 161	Women	24-88 yr	↓ ^{r†}	—	—	—	—	NA
Nishi et al. 1997 (7)	Men and women	Not specified	330	660	Men and women	Not specified	—	—	—	—	—	NA
Ping et al. 1998 (8)	Men and women	40-84 yr	100 (M:77, F:23)	265 (NA)	Men and women	40-84 yr	NA	NA	—	NA	↓ ^r	—

NA, not available; M, men; F, women

* ↑ ↑ or ↓ ↓ ↓ ↓, strong; ↑ ↑ or ↓ ↓, moderate; ↑ or ↓, weak; —, no association (see text for more detailed definition)

** Although the precise estimate for highest v.s. lowest intake category is not shown, a score assigned to eating frequency is significantly associated with increased risk.
r, rice; b, bread; n, noodle, p; potato; †, proximal colon; ‡ distal colon