

References Author	Study period	Study population			Category	Number of cases	Relative risk (95% CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed						
					Q2	34	0.99 (0.58-1.69)			
					Q3	27	0.74 (0.40-1.37)			
					Q4	23	0.62 (0.31-1.26)			
					Q5	26	0.61 (0.27-1.34)	0.14		
					Eicosapentaenoic acid (20:5n-3)					
					Q1	31	1.00			
					Q2	35	0.86 (0.48-1.52)			
					Q3	19	0.34 (0.16-0.72)			
					Q4	32	0.39 (0.18-0.86)			
					Q5	25	0.27 (0.11-0.66)	0.01		
					Docosahexaenoic acid (22:6n-3)					
					Q1	26	1.00			
					Q2	36	1.18 (0.63-2.23)			
					Q3	23	0.58 (0.26-1.29)			
					Q4	27	0.49 (0.20-1.19)			
					Q5	30	0.48 (0.18-1.29)	0.65		
					Docosapentaenoic acid (22:5n-3)					
					Q1	29	1.00			
					Q2	32	0.97 (0.53-1.75)			
					Q3	27	0.66 (0.32-1.34)			
					Q4	30	0.52 (0.23-1.16)			
					Q5	24	0.35 (0.14-0.88)	0.02		
					n-6 PUFAs					
					Q1	32	1.00			
					Q2	37	1.06 (0.63-1.78)			
					Q3	23	0.65 (0.35-1.22)			
					Q4	31	0.83 (0.44-1.58)			
					Q5	19	0.46 (0.21-0.99)	0.04		
			Distal		n-3 PUFAs					
					Q1	37	1.00			
					Q2	37	0.98 (0.59-1.63)			
					Q3	45	1.21 (0.70-2.09)			
					Q4	38	0.95 (0.51-1.79)			
					Q5	40	1.07 (0.52-2.20)	0.92		
					$\alpha$ -linolenic acid (18:3n-3)					
					Q1	30	1.00			
					Q2	45	1.64 (0.99-2.72)			
					Q3	36	1.25 (0.70-2.24)			

References Author	Study period	Study population			Category	Number of cases	Relative risk (95% CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed						
					Q4	46	1.66 (0.90-3.05)			
					Q5	40	1.31 (0.65-2.63)			
					Eicosapentaenoic acid (20:5n-3)			0.70		
					Q1	37	1.00			
					Q2	37	1.13 (0.67-1.92)			
					Q3	45	1.48 (0.81-2.69)			
					Q4	38	1.34 (0.68-2.67)			
					Q5	40	1.34 (0.68-2.67)	0.29		
					Docosahexaenoic acid (22:6n-3)					
					Q1	38	1.00			
					Q2	38	1.06 (0.62-1.82)			
					Q3	48	1.35 (0.72-2.54)			
					Q4	29	1.03 (0.49-2.17)			
					Q5	44	1.83 (0.80-4.17)	0.11		
					Docosapentaenoic acid (22:5n-3)					
					Q1	35	1.00			
					Q2	43	1.41 (0.84-2.37)			
					Q3	47	1.49 (0.82-2.70)			
					Q4	30	1.19 (0.59-2.41)			
					Q5	42	1.80 (0.83-3.91)	0.19		
					n-6 PUFAs					
					Q1	33	1.00			
					Q2	40	1.40 (0.85-2.30)			
					Q3	36	1.25 (0.72-2.18)			
					Q4	44	1.71 (0.97-3.03)			
					Q5	44	1.59 (0.85-2.99)	0.17		
		350 women			n-3 PUFAs	32	1.00			
		Proximal			Q1	27	0.62 (0.35-1.10)			
					Q2	39	0.75 (0.42-1.34)			
					Q3	38	0.63 (0.34-1.19)			
					Q4	35	0.55 (0.27-1.11)	0.16		
					Q5					
					$\alpha$ -linolenic acid (18:3n-3)					
					Q1	33	1.00			
					Q2	27	0.79 (0.46-1.38)			
					Q3	28	0.73 (0.41-1.29)			
					Q4	45	1.11 (0.63-1.94)			

References Author	Study period	Study population			Category	Number of cases	Relative risk (95% CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed						
					Q5	38	0.84 (0.45-1.59)	0.98		
					Eicosapentaenoic acid (20:5n-3)					
					Q1	31	1.00			
					Q2	33	0.68 (0.36-1.26)			
					Q3	40	0.82 (0.42-1.62)			
					Q4	33	0.51 (0.23-1.09)			
					Q5	34	0.45 (0.20-1.05)	0.07		
					Docosahexaenoic acid (22:6n-3)					
					Q1	31	1.00			
					Q2	42	0.95 (0.52-1.75)			
					Q3	29	0.51 (0.25-1.07)			
					Q4	32	0.46 (0.21-1.03)			
					Q5	37	0.47 (0.20-1.14)	0.13		
					Docosapentaenoic acid (22:5n-3)					
					Q1	33	1.00			
					Q2	36	0.73 (0.41-1.31)			
					Q3	35	0.61 (0.31-1.20)			
					Q4	35	0.48 (0.23-1.02)			
					Q5	32	0.37 (0.16-0.85)	0.002		
					n-6 PUFAs					
					Q1	34	1.00			
					Q2	28	0.74 (0.43-1.27)			
					Q3	31	0.73 (0.42-1.27)			
					Q4	48	1.13 (0.67-1.92)			
					Q5	30	0.74 (0.40-1.35)	0.75		
			Distal		n-3 PUFAs					
					Q1	15	1.00			
					Q2	18	1.43 (0.64-3.17)			
					Q3	11	0.87 (0.34-2.23)			
					Q4	24	1.50 (0.60-3.75)			
					Q5	20	0.81 (0.28-2.33)	0.54		
					$\alpha$ -linolenic acid (18:3n-3)					
					Q1	19	1.00			
					Q2	19	1.02 (0.51-2.05)			
					Q3	13	0.67 (0.30-1.51)			
					Q4	17	0.72 (0.31-1.66)			
					Q5	20	0.92 (0.38-2.22)	0.75		
					Eicosapentaenoic acid					

References Author	Study period	Study population			Category	Number of cases	Relative risk (95% CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed						
					(20:5n-3)					
					Q1	14	1.00			
					Q2	11	0.77 (0.31-1.93)			
					Q3	20	1.02 (0.38-2.76)			
					Q4	26	1.23 (0.42-3.59)			
					Q5	17	0.57 (0.17-1.91)	0.22		
					Docosahexaenoic acid (22:6n-3)					
					Q1	13	1.00			
					Q2	14	0.94 (0.37-2.39)			
					Q3	19	1.14 (0.40-3.27)			
					Q4	25	1.36 (0.44-4.23)			
					Q5	17	0.62 (0.17-2.22)	0.21		
					Docosapentaenoic acid (22:5n-3)					
					Q1	14	1.00			
					Q2	11	0.69 (0.27-1.77)			
					Q3	19	1.03 (0.39-2.72)			
					Q4	25	1.29 (0.44-3.69)			
					Q5	19	0.74 (0.23-2.42)	0.51		
					n-6 PUFAs					
					Q1	24	1.00			
					Q2	9	0.35 (0.15-0.81)			
					Q3	19	0.71 (0.35-1.44)			
					Q4	18	0.66 (0.31-1.40)			
					Q5	18	0.70 (0.32-1.57)	0.74		
			Rectum*							
			253 men		n-3 PUFAs					
					Q1	47	1.00			
					Q2	38	0.83 (0.51-1.35)			
					Q3	33	0.67 (0.38-1.18)			
					Q4	39	0.79 (0.43-1.48)			
					Q5	57	1.13 (0.57-2.24)	0.40		
					$\alpha$ -linolenic acid (18:3n-3)					
					Q1	46	1.00			
					Q2	46	1.00 (0.63-1.58)			
					Q3	36	0.75 (0.44-1.28)			
					Q4	39	0.79 (0.45-1.41)			
					Q5	47	0.92 (0.49-1.74)	0.77		
					Eicosapentaenoic acid (20:5n-3)					

References Author	Study period	Study population			Category	Number of cases	Relative risk (95% CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed						
					Q1	47	1.00			
					Q2	38	0.76 (0.46-1.27)			
					Q3	28	0.54 (0.28-1.02)			
					Q4	42	0.78 (0.40-1.54)			
					Q5	59	1.13 (0.53-2.38)	0.21		
					Docosahexaenoic acid (22:6n-3)					
					Q1	46	1.00			
					Q2	40	0.91 (0.54-1.55)			
					Q3	28	0.58 (0.29-1.15)			
					Q4	45	0.94 (0.46-1.94)			
					Q5	55	1.13 (0.50-2.54)	0.38		
					Docosapentaenoic acid (22:5n-3)					
					Q1	46	1.00			
					Q2	41	0.92 (0.56-1.51)			
					Q3	26	0.59 (0.31-1.11)			
					Q4	42	0.90 (0.45-1.79)			
					Q5	59	1.37 (0.65-2.91)	0.15		
					n-6 PUFAs					
					Q1	49	1.00			
					Q2	46	0.90 (0.58-1.41)			
					Q3	38	0.71 (0.42-1.17)			
					Q4	40	0.74 (0.43-1.26)			
					Q5	41	0.77 (0.43-1.40)	0.38		
			144 women		n-3 PUFAs					
					Q1	21	1.00			
					Q2	25	1.04 (0.54-2.00)			
					Q3	26	1.31 (0.66-2.58)			
					Q4	25	1.22 (0.58-2.57)			
					Q5	29	1.16 (0.51-2.67)	0.76		
					$\alpha$ -linolenic acid (18:3n-3)					
					Q1	25	1.00			
					Q2	26	0.98 (0.54-1.79)			
					Q3	22	0.76 (0.39-1.48)			
					Q4	26	0.96 (0.49-1.86)			
					Q5	27	0.87 (0.41-1.82)	0.74		
					Eicosapentaenoic acid (20:5n-3)					
					Q1	27	1.00			

References Author	Study period	Study population			Category	Number of cases	Relative risk (95% CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed						
					Q2	21	0.63 (0.33-1.24)			
					Q3	24	0.68 (0.32-1.46)			
					Q4	26	0.81 (0.34-1.93)			
					Q5	28	0.78 (0.30-2.03)	0.83		
					Docosahexaenoic acid (22:6n-3)					
					Q1	26	1.00			
					Q2	18	0.59 (0.29-1.22)			
					Q3	27	1.14 (0.53-2.47)			
					Q4	25	1.15 (0.46-2.86)			
					Q5	30	1.36 (0.49-3.77)	0.38		
					Docosapentaenoic acid (22:5n-3)					
					Q1	26	1.00			
					Q2	20	0.65 (0.33-1.30)			
					Q3	25	0.88 (0.41-1.87)			
					Q4	25	1.10 (0.46-2.60)			
					Q5	30	1.25 (0.48-3.29)	0.46		
					n-6 PUFAs					
					Q1	27	1.00			
					Q2	21	0.70 (0.38-1.30)			
					Q3	31	1.06 (0.59-1.90)			
					Q4	26	0.82 (0.43-1.55)			
					Q5	21	0.65 (0.32-1.32)	0.32		

SFA, saturated fatty acid; MUFA, monounsaturated fatty acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid

表1-2. 脂肪・脂肪酸と大腸がん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			Category	Odds ratio (95% CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments		
		Type and source	Definition	Number of cases						Number of controls	
Kuriki et al. 2006 (1)	2002-04	Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Case: 100% were histologically confirmed; Controls: Outpatients without hepatitis, liver cirrhosis, chronic nephritis, diabetes, angina, stroke, ovary resection, uterus resection	Colorectum 74 men and women	221 men and women	SFAs			Matched for age, sex, season of sample collection; adjusted for BMI, exercise, alcohol, smoking, vegetable intake, family history of colorectal cancer	Fatty acids were measured in erythrocyte	
						T1	1.00				
						T2	4.80 (1.84-12.52)				
						T3	8.20 (2.86-23.52)	<0.0001			
						Myristic acid (14:0)					
						T1	1.00				
						T2	1.16 (0.56-2.41)				
						T3	1.66 (0.83-3.32)	0.13			
						Palmitic acid (16:0)					
						T1	1.00				
						T2	3.29 (1.32-8.19)				
						T3	6.46 (2.41-17.26)	<0.0005			
						Stearic acid (18:0)					
						T1	1.00				
						T2	0.58 (0.28-1.19)				
						T3	0.84 (0.44-1.62)	0.68			
						MUFAs					
						T1	1.00				
						T2	2.07 (0.97-4.45)				
						T3	1.93 (0.88-4.23)	0.15			
						Palmitoleic acid (16:1n-7)					
						T1	1.00				
						T2	8.23 (2.94-23.03)				
						T3	5.99 (2.00-17.93)	<0.01			
						Oleic acid (18:1n-9)					
						T1	1.00				
						T2	0.87 (0.44-1.74)				
						T3	1.01 (0.51-1.99)	0.96			
						n-6 PUFAs					
						T1	1.00				
T2	1.13 (0.57-2.23)										
T3	0.15 (0.05-0.46)	<0.005									
Linoleic acid (18:2n-6)											
T1	1.00										
T2	0.85 (0.44-1.62)										
T3	0.59 (0.28-1.23)	0.16									
γ-linolenic acid (18:3n-)											
T1	1.00										
T2	1.52 (0.68-3.39)										
T3	2.54 (1.15-5.61)	<0.05									
Dihomo-γ-linolenic (20:3n-6)											
T1	1.00										
T2	1.15 (0.59-2.23)										
T3	1.10 (0.57-2.15)	0.88									
Arachidonic acid											
T1	1.00										
T2	0.91 (0.48-1.73)										
T3	0.42 (0.18-0.95)	<0.05									
n-3 PUFAs											
T1	1.00										
T2	1.40 (0.70-2.82)										

References author, year	Study time	Study subjects			Category	Odds ratio (95% CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
		Type and source	Definition	Number of cases					
					T3	0.41 (0.15-1.09)	0.16		
					$\alpha$ -linolenic acid				
					T1	1.00			
					T2	0.80 (0.40-1.62)			
					T3	1.18 (0.63-2.21)	0.51		
					Eicosapentaenoic acid (20:5n-3)				
					T1	1.00			
					T2	1.04 (0.52-2.07)			
					T3	0.69 (0.32-1.50)	0.32		
					Docosapentaenoic acid (22:5n-3)				
					T1	1.00			
					T2	1.29 (0.63-2.65)			
					T3	0.83 (0.34-2.05)	0.81		
					Docosahexaenoic acid (22:6n-3)				
					T1	1.00			0.19
					T2	1.17 (0.58-2.36)			
					T3	0.36 (0.14-0.93)	<0.05		
Wakai et al. 2006 (2)	2001-04	Hospital based (Aichi Cancer Center Hospital)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: cancer-free outpatients	Colon  149 men	1475 men				
					Fat				Adjusted for sex, age, year of first visit, season of first visit to the hospital, reason for the visit, family history of colorectal cancer, body mass index, exercise, alcohol drinking, smoking, multivitamin use, and egergy intake
					Q1*	1.00			
					Q2	1.05 (0.65-1.69)			
					Q3	0.70 (0.41-1.19)			
					Q4	0.94 (0.57-1.55)	0.49		
					SFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	0.88 (0.53-1.46)			
					Q3	0.87 (0.52-1.46)			
					Q4	0.95 (0.57-1.60)	0.89		
					MUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	0.87 (0.51-1.47)			
					Q3	1.27 (0.76-2.11)			
					Q4	1.21 (0.70-2.09)	0.27		
					n-3 PUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	1.03 (0.62-1.71)			
					Q3	1.14 (0.69-1.89)			
					Q4	0.97 (0.57-1.66)	0.98		
					n-6 PUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	0.83 (0.48-1.43)			
					Q3	1.29 (0.78-			
					Q4	1.09 (0.63-1.87)	0.4		
				116 women	1060 women				
					Fat				
					Q1	1			
					Q2	0.96 (0.56-1.64)			
					Q3	0.60 (0.33-1.09)			
					Q4	0.59 (0.32-1.07)	0.035		
					SFAs				



References author, year	Study time Type and source	Study subjects Definition	Study subjects		Category	Odds ratio (95% CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
			Number of cases	Number of controls					
					Q1	1.00			
					Q2	0.64 (0.36-1.14)			
					Q3	0.62 (0.35-1.10)			
					Q4	0.66 (0.38-1.17)	0.16		
					MUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	1.07 (0.62-1.83)			
					Q3	0.87 (0.48-1.56)			
					Q4	0.67 (0.36-1.24)	0.16		
					n-3 PUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	0.72 (0.40-1.28)			
					Q3	0.88 (0.50-1.54)			
					Q4	0.81 (0.45-1.44)	0.60		
					n-6 PUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	0.71 (0.41-1.24)			
					Q3	0.82 (0.46-1.46)			
					Q4	0.63 (0.35-1.12)	0.17		
		Rectum							
		146 men	1475 men		Fat				
					Q1	1.00			
					Q2	1.12 (0.67-1.88)			
					Q3	1.24 (0.74-2.09)			
					Q4	1.15 (0.67-1.96)	0.56		
					SFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	1.14 (0.68-1.91)			
					Q3	1.32 (0.78-2.22)			
					Q4	1.02 (0.58-1.80)	0.83		
					MUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	0.93 (0.55-1.57)			
					Q3	0.86 (0.50-1.48)			
					Q4	1.23 (0.71-2.14)	0.51		
					n-3 PUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	0.94 (0.56-1.57)			
					Q3	1.02 (0.61-1.69)			
					Q4	0.96 (0.56-1.65)	0.97		
					n-6 PUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	1.07 (0.63-1.85)			
					Q3	1.10 (0.64-1.90)			
					Q4	1.57 (0.91-2.74)	0.11		
		96 women	1060 women		Fat				
					Q1	1.00			
					Q2	0.57 (0.31-1.02)			
					Q3	0.61 (0.33-1.12)			
					Q4	0.38 (0.19-0.75)	0.008		
					SFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	1.39 (0.76-2.57)			
					Q3	1.21 (0.64-2.30)			

References author, year	Study time	Study subjects			Category	Odds ratio (95% CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments		
		Type and source	Definition	Number of cases						Number of controls	
					Q4	0.72 (0.36-1.45)	0.32				
					MUFAs						
					Q1	1.00					
					Q2	0.57 (0.31-1.04)					
					Q3	0.46 (0.24-0.88)					
					Q4	0.47 (0.24-0.89)	0.014				
					n-3 PUFAs						
					Q1	1.00					
					Q2	1.02 (0.57-1.82)					
					Q3	0.65 (0.34-1.25)					
					Q4	0.80 (0.42-1.53)	0.29				
					n-6 PUFAs						
					Q1	1.00					
					Q2	0.86 (0.47-1.55)					
					Q3	0.73 (0.39-1.38)					
					Q4	0.58 (0.30-1.14)	0.098				
Kimura et al. (2007) (3)	2000-03	Hospital based (Two University Hospitals and six affiliated hospitals)	Cases: patients undergoing surgery for a first diagnosis of colorectal cancer; Controls: population controls selected using two-stage random sampling method	Colorectum 782 (M: 473; F: 309)	793 (M: 495; F: 262)	n-3 PUFAs	Q1* Q2 Q3 Q4 Q5	1.00 1.02 (0.74-1.40) 0.89 (0.64-1.23) 0.84 (0.80-1.18) 0.74 (0.52-1.06)	0.05	The number of control candidates by sex and 10-year age class were determined a priori in accordance with sex and age-specific numbers of incident cases of colorectal cancer in the Osaka Cancer Registry; Adjusted for age, smoking, residence, BMI, parental colorectal cancer, smoking, alcohol use, type of job, leisuretime physical activity, dietary calcium and dietary fiber	* Quintile levels of energy- among controls
				Proximal colon 177 men and women	793 (M: 495; F: 262)	Total fat	Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	1.00 1.03 (0.59-1.79) 0.94 (0.53-1.68) 1.52 (0.88-2.62) 0.90 (0.48-1.70)	0.64		
						SFAs	Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	1.00 1.19 (0.68-2.08) 1.45 (0.83-2.55) 1.08 (0.60-1.96) 0.99 (0.52-1.88)	0.84		
						MUFAs	Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	1.00 0.80 (0.46-1.38) 0.96 (0.56-1.64) 0.98 (0.57-1.66) 0.99 (0.56-1.73)	0.84		
						n-6 PUFAs	Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	1.00 1.12 (0.64-1.96) 1.29 (0.74-2.24) 1.05 (0.58-1.92) 1.29 (0.70-2.35)	0.52		
						n-3 PUFAs	Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	1.00 1.17 (0.66-2.07) 1.28 (0.74-2.24) 1.25 (0.71-2.20) 0.84 (0.45-1.55)	0.67		
				Distal colon 262 men and women	793 (M: 495; F: 262)	Total fat	Q1	1.00			

References author, year	Study time Type and source	Study subjects Definition	Study subjects		Category	Odds ratio (95% CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
			Number of cases	Number of controls					
					Q2	0.86 (0.55-1.35)			
					Q3	0.65 (0.40-1.06)			
					Q4	0.81 (0.50-1.32)			
					Q5	0.70 (0.41-1.20)	0.20		
					SFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	1.24 (0.79-1.94)			
					Q3	0.82 (0.50-1.35)			
					Q4	0.70 (0.41-1.18)			
					Q5	1.17 (0.69-1.99)	0.68		
					MUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	1.21 (0.78-1.88)			
					Q3	1.09 (0.68-1.74)			
					Q4	0.80 (0.48-1.31)			
					Q5	0.92 (0.55-1.55)	0.34		
					n-6 PUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	0.71 (0.46-1.11)			
					Q3	0.62 (0.39-1.00)			
					Q4	0.72 (0.45-1.17)			
					Q5	0.67 (0.40-1.12)	0.16		
					n-3 PUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	0.79 (0.51-1.23)			
					Q3	0.56 (0.35-0.91)			
					Q4	0.68 (0.43-1.09)			
					Q5	0.56 (0.34-0.92)	0.02		
		Rectum 327 men and women	793 (M: 495; F:		Total fat				
					Q1	1.00			
					Q2	0.89 (0.58-1.36)			
					Q3	0.92 (0.59-1.41)			
					Q4	0.89 (0.57-1.40)			
					Q5	0.78 (0.48-1.27)	0.39		
					SFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	1.06 (0.70-1.60)			
					Q3	0.75 (0.48-1.17)			
					Q4	0.85 (0.54-1.35)			
					Q5	1.00 (0.62-1.64)	0.63		
					MUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	0.87 (0.57-1.32)			
					Q3	0.81 (0.53-1.26)			
					Q4	0.97 (0.63-1.50)			
					Q5	0.84 (0.53-1.34)	0.67		
					n-6 PUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	0.78 (0.51-1.19)			
					Q3	0.88 (0.58-1.35)			
					Q4	0.77 (0.49-1.19)			
					Q5	0.69 (0.43-1.10)	0.16		

References author, year	Study time Type and source	Study subjects			Category	Odds ratio (95% CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
		Definition	Number of cases	Number of controls					
					n-3 PUFAs				
					Q1	1.00			
					Q2	1.22 (0.80-1.85)			
					Q3	1.05 (0.68-1.61)			
					Q4	0.76 (0.48-1.20)			
					Q5	0.88 (0.56-1.41)	0.16		

SFA, saturated fatty acid; MUFA, monounsaturated fatty acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid

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肺がん予防法の開発に関する研究

分担研究者 若井 建志 名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学 准教授

研究要旨

わが国における肺がんと糖尿病、メタボリック症候群、受動喫煙、社会心理要因、職業性アスベスト曝露、脂質摂取との関連に関する分析疫学研究のレビューを行った。このうち受動喫煙については、コホート研究を中心に一貫した正の関連性を認めることなどから、エビデンスの強さは、ほぼ確実(probable)とした。また職業性アスベスト曝露については、多くの研究で肺がんリスクとの間に強い正の関連を認めたことなどから、エビデンスの強さは確実(convincing)とした。肺がんリスクと糖尿病、メタボリック症候群、社会心理要因、脂質摂取との間には、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少ないことから、エビデンスは不十分(insufficient)と判定した。

また、わが国における野菜・果物摂取と肺がんリスクとの関連を、多くの肺がん症例を含む前向き研究のデータで検討するため、現行の大規模コホート集団のデータによるメタアナリシスを試みた(追跡調査期間を延長しての再分析)。死亡をエンドポイントとすると、喫煙経験者で「果物(ジュースを除く)」(男性)または「果物」および「野菜+果物」(女性)において、摂取量と肺がんリスクとの間に負の関連がみられた。ただし量反応関係は不明確であった。一方、罹患をエンドポイントとした場合、エネルギー摂取量、喫煙習慣を調整すると、野菜や果物摂取による肺がんリスク低下効果はほとんど認められず、男性では喫煙経験者を中心に、むしろ野菜の摂取量が多いほど、ハザード比が上昇する有意な傾向がみられた。

I. 日本における肺がん、糖尿病、メタボリック症候群、受動喫煙、社会心理要因、アスベスト曝露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(とくに肝臓がん・膵臓がんリスクとの関連が指摘されている)、メタボリック症候群(インスリン抵抗性を背景としており、糖尿病と密接に関連)、

社会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と糖尿病、メタボリック症候群、受動喫煙、社会心理要因、アスベスト曝露との関連に関する分析疫学研究的論文(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と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(ここまで昨年度に実施。ただし追加論文や加筆があった場合には、エビデンステーブルを更新、本報告集にあらためて掲載した[表I-1~I-5])。受動喫煙に関しては、非喫煙者を対象とした研究に限定した。

さらに、各研究における関連の強さを相対危険度またはオッズ比により、**Strong:** 0.5未満または2.0より大(統計学的に有意)、**Moderate:** 1) 0.5未満または2.0より大(統計学的有意性なし)、または2) 1.5より大きく2.0以下(統計学的に有意)、または3) 0.5以上0.67未満(統計学的に有意)、**Weak:** 1) 1.5より大きく2.0以下(統計学的有意性なし)、または2) 0.5以上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、男女別最高レベル曝露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、最高レベル曝露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なくとも、曝露レベル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、肺がんと糖尿病、メタボリック症候群、受動喫煙、社会心理要因、アスベスト曝露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。

上述の結果と生物学的整合性(biological plausibility)も考慮した上で、検討した要因が肺がんリスクに関連しているかどうかのエビデンスの強さを、「確実(convincing)」、「ほぼ確実(probable)」、「可能性あり(possible)」、「データ不十分(insufficient)」の4段階で判定した。なお、この最終評価は本研究班員の合議にもとづいた。

(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

肺がんと糖尿病、メタボリック症候群、受動喫煙、社会心理要因、アスベスト曝露との関連に関するコホート研究はそれぞれ2、2、5、2、4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、0、5、1、2研究(同)が同定された。

検討した要因のうち受動喫煙については、コホート4研究中4研究、症例対照5研究中2~4研究(幅があるのは、関連の強さの基準となるオッズ比の取り方による)において、肺がんリスクとの間に **weak** ~ **strong** の正の関連を認め、コホート研究を中心に一貫した関連性を認めることなどから、エビデンスの強さは、ほぼ確実(probable)とした。

さらにアスベスト曝露については、コホート4研究中3研究、症例対照2研究中2研究において、肺がんリスクとの間に **weak** または **strong** の正の関連を認め、かつ4研究では **strong** の関連であったことなどから、エビデンスの強さは確実(convincing)とした。ただしレビューにより同定された論文は、すべて職業性曝露を取り上げたものであったため、今回は職業性のアスベスト曝露に限定した判定とした。

肺がんリスクと糖尿病、メタボリック症候群、社会心理要因との間には、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、これらの要因については、エビデンスは不十分 (*insufficient*) と判定した。

#### D, E. 考察および結論

受動喫煙、および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。

受動喫煙の評価は、研究参加者の配偶者の喫煙習慣によるものと、研究参加者の曝露状況の自己申告によるものがあつたが、曝露によるリスク増加には研究間である程度一致性があつた。

またアスベスト曝露についても関連の強固性、一致性は高かつた。ただしアスベストを使用した工場の周辺住民の曝露や、アスベスト作業者の家族の二次的曝露と肺がんリスクとの関連については、わが国での報告論文が見出されなかつたため、今後も研究動向をフォローする必要があると思われる。

## II. 日本における肺がんと脂質摂取との関連に関する疫学研究的レビュー

### A. 研究目的

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research のレビュー (2007) は、総脂質 (Total fat) 摂取による肺がんリスク増加の可能性のある ("limited-suggestive increased risk") としている。しかし脂質の内容も含め、わが国における疫学研究的レビューは少ない。そこで肺がんリスクと脂質摂取との関連について、わが国でこれまでに実施された分析疫学研究的成績をレビューした。

### 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と脂質摂取との関連に関する分析疫学研究的論文 (2010 年までの論文。英文または和文を含む) を検索した。以下の研究方法については、「I. 日本における肺がんと糖尿病、メタボリック症候群、受動喫煙、

社会心理要因、アスベスト曝露との関連に関する疫学研究的レビュー」と同様とした。

(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

肺がんと脂質摂取との関連に関する分析疫学研究的は、コホート研究が 1 研究 (エビデンステーブル [表 II-1]、巻末サマリーテーブルおよび引用文献リスト参照) のみしか同定できなかつた。このため、わが国での研究論文自体がなお少ないことから、脂質摂取についてのエビデンスは不十分 (*insufficient*) と判定した。

## III. 野菜・果物摂取と肺がんリスクに関する現行コホートのメタアナリシス (再分析)

### A. 研究目的

野菜・果物摂取による肺がん予防効果が多くの症例対照研究で示唆されてきた。しかしベータカロテン摂取による肺がん予防をめざした介入研究で予防効果が証明されなかつたこと、また欧米の大規模コホート研究の中には、肺がんリスクと野菜・果物摂取の間に関連を認めないものがあることなどから、野菜・果物摂取の肺がん予防における役割は再評価が求められている。本研究班における、わが国の分析疫学研究的レビューにおいても、肺がんリスクとの関連は野菜摂取が *insufficient* (証拠不十分)、果物摂取が *possible* (可能性あり—負の関連) と判定された (平成 17 年度報告書)。

そこでわが国における野菜・果物摂取と肺がんリスクとの関連を、多くの肺がん症例を含む前向き研究のデータで検討するため、現行の大規模コホート集団のデータによるメタアナリシスを試みた。本分析は平成 19 年度に一度実施したが (平成 19 年度報告書)、今回、各コホート研究での追跡調査期間を延

長した上で再度試みた。

## B. 研究方法

今回のメタアナリシスの対象としたコホートは、宮城県コホート(以下 Miyagi)、厚生労働省多目的コホート研究 I, II(JPHC I, II)、および文部科学省の助成による大規模コホート研究(JACC)の4コホートである。対象コホート別に、性・喫煙習慣別の肺がん死亡数・罹患数を表 III にまとめた。メタアナリシスは肺がん死亡、肺がん罹患それぞれをエンドポイントとしたものを別個に実施し、推定総エネルギー摂取の自然対数が各コホートの男女別平均  $\text{Loge}(\text{総エネルギー摂取})$  から3SD 以内に入らない者、およびがんの既往がある者は解析対象から除外した。JACCでは、がん罹患についての追跡が一部調査地域でのみ行われているため、死亡をエンドポイントとした場合と罹患をエンドポイントとした場合で、解析対象者数は異なり、前者では男性 95,342 人(肺がん症例数 1,492)、女性 114,150 人(同 442)、後者では男性 87,765 人(同 1,495)、女性 103,447 人(同 519)であった。

野菜・果物摂取量およびエネルギー摂取量の評価は、各コホート研究の食物摂取頻度調査票により、1日あたりの野菜・果物摂取量(g)およびエネルギー摂取量(kcal)を推定した。野菜・果物摂取量は、1) 全野菜+果物、2) 全野菜+果物(ジュース除く)、3) 全野菜、4) 全野菜(ジュース除く)、5) 緑黄色野菜、6) 果物、7) 果物(ジュース除く)、の各食品群について評価した。

### 統計学的解析

統計学的解析ではまずコホート別、男女別に解析を行い、上記の各食品群について、推定エネルギー調整摂取量の最低五分位(Q1)を基準とした第2—第5五分位(Q2—Q5)のハザード比を算出した。算出されたハザード比と95%信頼区間を元に、統計ソフトウェア STATA の `metan command` を用いて、4コホートのメタアナリシスを行ない統合ハザード比を推定した。

コホート別の分析では、まず各食品群の摂取量を男女別に残差法でエネルギー摂取量にて調整し、それぞれの値にもとづいて解析対象者を5分位に分けた。エネルギー摂取量の調整にあたっては、エネルギー摂取量(kcal/day)、食品群摂取量(g/day)ともに、 $\text{loge}(X+1)$ の式で対数変換した。推定エネルギー調整摂取量の最低五分位に対する第2—第5五分位のハザード比の算出の際には、共変量として年齢(連続変数)、地域(Miyagi は除く)、または年齢、地域、総エネルギー摂取量(連続変数。対数変換なし)および喫煙(非喫煙、禁煙—禁煙後 < 5, 5-9, 10-14, 15-19, 20+ 年、現在喫煙— < 20, 20-39, 40-59, 60-79, 80-99, 100+ pack-years、不明)を調整した。

傾向性(trend)の検定は、コホート別男女別の五分位に順序変数(0, 1, 2, 3, 4)をあてて行ない、この変数に対する $\beta$ 値とSEを各コホートで算出、統合ハザード比を推定した。統合ハザード比の推定には `fixed effect model` を用い、コホート別ハザード比の不均一性(heterogeneity)の検定は、上記の傾向性検定に用いた変数に対するQ検定によったが、明らかな不均一性はみられなかった。全ての分析は、性別および性・喫煙習慣別(非喫煙者、喫煙経験者[現在喫煙者+禁煙者])に実施した。

### (倫理面での配慮)

この研究は、各コホート研究において倫理的手続きに則ってすでに収集されたデータを解析するものであり、かつ各コホート研究の担当者によって集計されたデータを、メタアナリシス担当者が二次的に(研究参加者個々のデータにアクセスすることなく)解析することから倫理面での問題はない。

## C. 研究結果

死亡をエンドポイントとした解析結果を表 IV-1—IV-3(男性)、V-1—V-3(女性)に、罹患をエンドポイントとした解析結果を VI-1—VI-3(男性)、VII-1—VII-3(女性)に示す。

死亡をエンドポイントとすると、喫煙、エネルギー摂取量を調整後においても、喫煙経験者で「果物(ジュ



ースを除く) (男性) または「果物」および「野菜+果物」(女性) において、摂取量と肺がんリスクとの間に負の関連がみられた。ただし量反応関係は不明確であった。一方、罹患をエンドポイントとした場合、エネルギー摂取量、喫煙習慣を調整すると、野菜や果物摂取による肺がんリスク低下効果はほとんど認められず、男性では喫煙経験者を中心に、むしろ野菜の摂取量が多いほど、ハザード比が上昇する有意な傾向がみられた。

#### D, E. 考察および結論

以上の所見は、EGFR 遺伝子変異のある肺がんでは、果物摂取によるリスク低下効果が小さいとする Matsuo らの説 (Matsuo K, et al. *Cancer Sci* 2008; 99:1202-1208) で説明できるかもしれない。EGFR 変異ありの肺がんは、非喫煙者や女性の腺癌に多いので、果物による肺がんリスク低下がおもに喫煙経験者にみられたとしても不思議はない。さらに、手術による切除が可能な症例は末梢型の腺癌が多いとすれば、死亡例では EGFR 変異の割合が少ない、腺癌以外の症例が相対的に多くなり、それだけ果物摂取量と肺がんリスクの間に負の関連がみられやすいのかもしれない。男性で喫煙経験者を中心に、野菜摂取とリスクとの間に正の関連がみられた理由は不明であるが、健康意識の高い者が野菜摂取とともに検診受診も心がけ、肺がん検診で比較的早期のがんが発見された可能性もある。

最後に国際的なレビュー結果を日本に適用する場合、日本(おそらく東アジア)では、EGFR 変異ありの肺がん割合が高い分、野菜・果物による肺がんリスク低下効果が小さくなることを考慮する必要があるかもしれない。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 2. 学会発表

- 1) 若井建志、松尾恵太郎、永田知里、溝上哲也、田中恵太郎、辻 一郎、笹月 静、島津太一、井上真奈美、津金昌一郎: 肺がんリスクと緑黄色野菜・果物摂取: わが国における分析疫学研究のレビューと果物摂取についてのメタ・アナリシス. がん予防大会 2011 京都、平成 23 年 6 月 20-21 日、京都
- 2) 若井建志、内藤真理子、内藤 徹、小島正彰、中垣晴男、梅村長生、横田 誠、花田信弘、川村孝: 微量栄養素摂取と全死亡リスクの関連と、歯牙喪失と死亡リスクの関連への寄与: LEMONADE Study. 第 22 回日本疫学会学術総会、平成 24 年 1 月 27-28 日、東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 I-1. 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、更新)

References			Study population					Item	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Author	Year	No.	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths							
Inoue, et al.	2006	1	1990-2003	46,548 men	Population-based	Incidence	547 men	History of diabetes	No	502	1.00	Age, study area, history of cerebrovascular disease, history of ischemic heart disease, smoking, ethanol intake, BMI, leisure-time physical activity, green		
									Yes	45	1.05 (0.77-1.44)			
				51,223 women			198 women		No	190	1.00			
									Yes	8	1.12 (0.55-2.29)			
Kikuchi, et al.	2007	2	1988-2003	(506,810 person-years for men)	Participants in health check-ups, general population, or others	Death	745 men	Medical history of diabetes	No	698	1.00	Age and study area		
									Yes	47	0.80 (0.59-1.07)			
				(714,216 person-years for			231 women		No	215	1.00			
									Yes	16	1.31 (0.78-2.19)			

表 I-2. 肺がんとメタボリックシンドロームとの関連に関するコホート研究(エビデンステーブル、更新)

References			Study population					Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Author	Year	No.	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths						
Inoue, et al.	2009	1	1993-2004	9,548 men	Participants in health check-ups	Incidence	149 men	No	119/126	1.00		Age, study area, smoking, ethanol intake, and total serum	
							≥ 3 metabolic factor	30	0.86 (0.57-1.30)				
							≥ 2 metabolic factors plus	23	0.99 (0.63-1.56)				
				18,176 women			75 women	No	63/67	1.00			
							≥ 3 metabolic factor	12	0.66 (0.35-1.24)				
							≥ 2 metabolic factors plus	8	0.61 (0.29-1.29)				
Miyamoto, et al.	2009	2	1992-2006	8,239 men	Participants in health check-ups	Incidence	130 men	No		1.00		Age, and smoking and drinking	
							Borderline		0.76 (0.33-1.73)				
							Metabolic syndrome		0.51 (0.22-1.15)				
				15,386 women			81 women	No		1.00			
							Borderline		0.70 (0.28-1.74)				
							Metabolic syndrome		1.27 (0.64-2.56)				

表 1-3. 肺がんと受動喫煙 (ETS) との関連に関するコホート研究 (エビデンステーブル、更新。非喫煙者対象の研究に限る。\* は関連の強さの根拠となった相対危険度)

References		Study population						Index of ETS	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
Author	Year	No.	Study period	Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths							
Hirayama T	1981	1	1966-1979	91,540 non-smoking married women	General population	Death	174 women	Husband's smoking habits	Non-smokers	32	1.00	p = 0.002	Age and husband's occupation	
									Ex-smokers or current smokers 1-19 cigarettes/day	86	1.61			
									Current smokers ≥ 20 cigarettes/day	56	2.08			
Hirayama T	1984	2	1966-1981	91,540 non-smoking married women	General population	Death	200 women	Husband's smoking habits	Non-smokers	37	1.00	p = 0.004	Age	Relative risk: figures in parenthesis show 90% CIs.
									Ex-smokers	17	1.36 (0.85-2.18)			
									Current smokers 1-14 cigarettes/day	58	1.42 (1.01-2.01)			
									Current smokers 15-19 cigarettes/day	24	1.58 (0.98-2.38)			
									Current smokers ≥ 20 cigarettes/day	64	1.91 (1.34-2.71)			
									*					
				20,289 non-smoking married men	General population	Incidence	24 women	Wife's smoking habits	Non-smokers	57	1.00	p = 0.047	Age	
									Current smokers 1-19 cigarettes/day	4	2.14 (0.98-4.65)			
									Current smokers ≥ 20 cigarettes/day	3	2.31 (0.90-5.94)			
Nishino Y, et al.	2001	3	1984-1992	9,675 lifelong nonsmoking women	General population	Incidence	24 women	Husband's smoking habits	Nonsmoking	13	1.00		Age, area, alcohol, green and yellow vegetable intake, fruit intake, meat intake, and past history of lung diseases	
									Smoking	11	1.8 (0.67-4.6) *			
									Smoking habits of other household members	7	0.53 (0.18-1.5)			
Ozasa K	2007	4	1988-2003	nonsmokers	Participants in health check-ups, general population, or other	Death	58 men	ETS at home	None	12	1.00		Age and study area	
									≤ 1-4 /week	10	1.48 (0.57-3.84)			
									Almost every day	2	0.45 (0.09-2.22)			
									≥ 3 hours/day	2	5.29 (1.03-27.2) *			
									ETS at places other than home	None	12			1.00
										≤ 1-4 /week	11			0.94 (0.41-2.17)
										Almost every day	5			0.97 (0.31-3.00)
									ETS in childhood	None	13			1.00
										From household members	20			0.76 (0.34-1.43)
										ETS at home	None			42
									≤ 1-4 /week		21			0.84 (0.49-1.46)
									Almost every day		46			1.06 (0.68-1.64)
									≥ 3 hours/day		10			2.28
									ETS at places other than home	None	70			1.00
										≤ 1-4 /week	26			0.86 (0.54-1.37)
Almost every day	7	0.77 (0.35-1.72)												
ETS in childhood	None	96	1.00											
	From household members	38	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	25	1.00	p = 0.14	Age, study area, alcohol consumption, family history of lung cancer, and menopausal status
Fomer										28	1.12 (0.63-1.98)			
Current										56	1.34 (0.81-2.21)			
Current smokers < 20 cigarettes/day										14	1.02 (0.51-2.04)			
Current smokers ≥ 20 cigarettes/day										41	1.47 (0.87-2.49)			
with < 30 pack-years										17	1.05 (0.55-2.02)			
with ≥ 30 pack-years										36	1.46 (0.85-2.50)			
ETS at workplace										< 1 time/week	77	1.00		
										≥ 1 times/week	30	1.32 (0.85-2.04)		
ETS at workplace and/or that from husband										Almost never	17	1.00		
										Workplace only	8	2.74 (1.11-6.76)		
										Husband only	60	1.49 (0.84-2.62)		
Husband										Husband	22	*		
										Never	15	1.00		
										Fomer	21	1.50 (0.73-3.09)		
Current	Current	46	2.03 (1.07-3.86)											
	Current smokers < 20 cigarettes/day	13	1.73 (0.77-3.88)											
	Current smokers ≥ 20 cigarettes/day	33	2.20 (1.13-4.28)											
with < 30 pack-years	with < 30 pack-years	16	1.86 (0.86-4.01)											
	with ≥ 30 pack-years	28	2.06 (1.04-4.10)											
	ETS at workplace	< 1 time/week	60	1.00										
≥ 1 times/week	20	1.16 (0.69-1.97)												
ETS at workplace and/or that from husband	Almost never	12	1.00											
	Workplace only	3	1.21 (0.26-5.55)											
	Husband only	48	1.79 (0.90-3.55)											
Husband	Husband	17	1.93 (0.88-4.23)											