

Lin et al.	2008 (4) 1988-2001	Never smokers n = 32,023	JACC study	Incidence 196	Passive smoking at home			Adjusted for: age, area, body mass index, family history of breast cancer, alcohol drinking, daily walking, age at menarche, age at the birth of her first child, menopause status at baseline, number of births, and use of sex hormones.
					No	63	1.00	
					Yes			
					Sometimes	17	0.59 (0.33-1.05)	
					Almost everyday	51	0.71 (0.48-1.05)	
					Passive smoking in public spaces			
					No	83	1.00	
					Yes			
					Sometimes	37	0.77 (0.51-1.15)	
					Almost everyday	20	0.84 (0.51-1.40)	
					Passive smoking during childhood			
					No	37	1.00	
					Yes	141	1.24 (0.84-1.85)	

表I-2. 受動喫煙と乳がんとの関連に関するケース・コントロール研究 (エビデンステーブル)

References author	Study time year	Study subjects Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Odds ratio (95%CI)	p for trend	Confounding variables considered
Hirose et al.	1995 (5) 1988-1992	Hospital-based (Aichi Cancer Center) Non-smokers	Cases: histologically confirmed cases; Controls: First-visit outpatients without history of cancer	332 premenopausal	8,174 premenopausal	Non-smoker husband	1.00	Adjusted for: Age and first-visit year	
						Smoker husband	1.15 (0.91-1.46)		
						0-19/day	0.81 (0.57-1.15)		
						≥20/day	1.30 (1.02-1.65)		
				228 postmenopausal	3,102 postmenopausal	Non-smoker husband	1.00		
						Smoker husband	1.39 (1.04-1.85)		
						0-19/day	1.55 (1.10-2.17)		
						≥20/day	1.28 (0.92-1.77)		

表1-3. 糖尿病及び関連マーカーと乳がんとの関連に関するコホート研究(エビデンステーブル)

References Author	Study Year period	Study population Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths	Category	Number among cases	Relative risk (95%CI)	p for trend	Confounding variables considered
Goodman et al.	1997 (1979-1987)	22,200	RERF Life Span Study Cohort (a-bomb survivors)	Incidence	161	Diabetes No Yes	142 19	1.00 2.06 (1.27-3.34)		Adjusted for: City, age, age at the time of the bombings, and radiation dose to the breast.
Inoue et al.	2006 (1990-2003)	51,223	JPHC study	Incidence	451	Diabetes No Yes	441 10	1.00 0.83 (0.44-1.57)		Adjusted for: Public health center, age, education level, BMI, family history of breast cancer in mother or sisters, history of past benign breast disease, age at menarche, number of birth, menopausal status, hormone use, and alcohol consumption.
Khan et al.	2006 (1988-1997)	33,503	JACC study	Incidence	120	Diabetes No Yes		1.00 1.27 (0.51-3.14)		Adjusted for: age, area, body mass index, smoking and alcohol drinking.

表I-4. 糖尿病及び関連マーカーと乳がんとの関連に関するケース・コントロール研究 (エビデンステーブル)

References author	Study time year	Study subjects Type and source	Definition	Number of cases	Number of controls	Category	Odds ratio (95%CI)	p for trend	Confounding variables considered
Hirose et al.	2003	2000-2002 Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: histologically confirmed cases referred to the Department of Breast Surgery;	187	190	Insulin (μ U/ml)	1.00	0.53	Matched for: Age Adjusted for: Age, family history, age at menarche, parity, age at first delively, BMI, IGFBP-3 or IGF-1.
						≤ 5.06	1.24 (0.70-2.20)		
						5.06-10.2	1.21 (0.68-2.16)		
						≥ 10.2			
						C-peptide (ng/ml)	1.00		
						≤ 0.36	1.30 (0.73-2.31)		
			0.36-0.68	0.97 (0.53-1.77)	0.86	Adjusted for: Age, family history, age at menarche, parity, age at first delively, BMI, IGFBP-3 or IGF-1.			
			≥ 0.68						
			99 postmenopausal	111 postmenopausal	Insulin (μ U/ml)		1.00	Adjusted for: Age,menopausal Status,family history, age at menarche, parity, age at first delively and BMI.	
					≤ 5.19		2.56 (1.14-5.78)		
					5.19-11.0		2.43 (1.06-5.58)		0.05
					≥ 11.0				
		C-peptide (ng/ml)	1.00						
		≤ 0.43	2.11 (0.94-4.72)						
		0.43-0.72	2.00 (0.89-4.52)	0.13					
		≥ 0.72							
		53 ER (-)	190	Insulin (μ U/ml)	1.00	0.03			
				≤ 5.06	1.97 (0.7-5.44)				
				5.06-10.2	2.79 (1.09-7.2)				
				≥ 10.2					
				C-peptide (ng/ml)	1.00				
				≤ 0.36	2.72 (1.00-7.38)				
				0.36-0.68	2.52 (0.91-6.97)	0.11			
				≥ 0.68					
			108 ER (+)	190	Insulin (μ U/ml)	1.00	0.08		
				≤ 5.06	0.92 (0.48-1.76)				
				5.06-10.2	0.78 (0.39-1.53)				
				≥ 10.2					
				C-peptide (ng/ml)	1.00				
				≤ 0.36	0.80 (0.41-1.55)				
				0.36-0.68	0.68 (0.34-1.38)	0.12			
				≥ 0.68					

Kuriki et al. 2007	1988-2000	Hospital-based (Aichi Cancer Center)	Cases: identified by means of hospital- based and population- based cancer registration; Controls: cancer-free	2,517	33,569	History of diabetes No 1.00 Yes 1.16 (0.53-2.84)	Adjusted for: age, BMI, drinking and smoking habit, regular physical exercise, bowel movement, family history of breast cancer, family history of diabetes, dietary restriction, raw vegetable intake, greasy foods intake and snacking.
--------------------	-----------	--	---	-------	--------	--	--

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)
分担研究報告書

生活習慣改善による肝がん予防法の開発と評価

研究分担者 田中恵太郎 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野 教授

研究要旨

わが国における肝癌と糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームおよびヒ素暴露の関連を検討した疫学的研究の文献検索を行い、一定の基準によりその関連性の強さと科学的根拠の強さを評価した。糖尿病については、新たに3つのコホート研究(全体で17)と3つの症例対照研究(全体で7)が検索され、全体として関連性を"ほぼ確実(probable)"と評価した。メタアナリシスの結果、糖尿病の肝癌罹患に対する要約相対危険は2.31(95%信頼区間1.87-2.85)と推定された。肥満については、新たに2つのコホート研究(全体で9)と2つの症例対照研究(全体で3)が検索され、全体としてこの関連は"ほぼ確実(probable)"と評価した。BMIの1 kg/m²増加あたりの要約相対危険は1.13(95%信頼区間1.07-1.19)と推定された。メタボリックシンドロームについては、2つのコホート研究が検索され、1つの研究では強い正の関連、もう1つの研究では関連なし(男性)あるいは弱い正の関連(女性)という結果であった。ヒ素については、2つのコホート研究が検索され、1つの研究では銅精錬作業における強いリスク上昇、もう1つの研究ではヒ素汚染ミルク摂取者における中程度のリスク上昇が報告されていた。この他、個別研究として、佐賀市民を対象としたコホート研究の第2次調査参加者1858人のデータを用い、身体活動量と尿中8ヒドロキシデオキシグアノシン(8OHdG)濃度との関連を横断的に検討した。この結果、男性において、高強度(6.1メッツ以上)の身体活動量と尿中8OHdG濃度に有意な負の関連が観察された(P = 0.01)。高強度の身体活動により内因性の抗酸化能力が高まり、遺伝子損傷を予防する可能性が示唆された。

I. わが国における肝癌と糖尿病および肥満との関連に関する疫学的研究の総括(再評価)

A. 研究目的

肝癌と糖尿病および肥満の関連については、先に両者共に"ほぼ確実(probable)"という評価を行った。今回、この関連に関する論文をまとめるにあたって、改めて文献検索を行い、その再評価を行った。また、両者との関連についてメタアナリシスを行い、それぞれの要約相対危険を推定した。

B. 研究方法

米国国立図書館のデータベース PubMed および医学中央雑誌のデータベースを用いて、文献検索を行った。検索の対象とした文献は、1) 肝癌と糖尿病および過体重・肥満に関する研究、2) 日本に住んでいる日本人を対象にした研究、3) コホート研究、症例対照研究などの分析疫学的手法を用いた研究とした。なお、同一の対象者を含む研究(コホー

ト研究では追跡期間の延長による再解析、症例対照研究では対象者数を増やしての再解析などが複数の論文として報告されている場合は、最新の研究結果に関する文献のみに限定した。各研究において最も暴露が高い水準の相対危険 (relative risk, RR) とその統計学的有意性の有無 (statistically significant, sig. または non-significant, n.s.) から、関連性の強さ (strength of association) を以下の様に "強い (strong)", "中程度 (moderate)", "弱い (weak)", "関連なし (no association)" の 4 カテゴリーに分類した。

・Strong (↓↓↓ または ↑↑↑ で表示)

RR < 0.5 (sig.) または RR > 2.0 (sig.)

・Moderate (↓↓ または ↑↑ で表示)

1) RR < 0.5 (n.s.) または RR > 2.0 (n.s.)

2) $0.5 \leq RR < 0.67$ (sig.) または $1.5 < RR \leq 2$ (sig.)

・Weak (↓ または ↑ で表示)

1) $0.5 \leq RR < 0.67$ (n.s.) または $1.5 < RR \leq 2$ (n.s.)

2) $0.67 \leq RR \leq 1.5$ (sig.)

・No association (— で表示)

$0.67 \leq RR \leq 1.5$ (n.s.)

上述の結果と動物実験データなどの生物学的蓋然性を総合的に考慮した上で、検討した要因が肝臓に参与しているかどうかの科学的根拠の強さを、"確実 (convincing)", "ほぼ確実 (probable)", "可能性あり (possible)", "データ不十分 (insufficient)" の 4 段階のいずれかのレベルに位置づける最終評価を行った。なお、この最終評価は研究班員の合議に基づいて行った。

メタアナリシスにおいては、まず個々の研究から、糖尿病についてはその有無の相対危険 (あるいはハザード比、オッズ比、O/E 比) とその 95% 信頼区間 (CI)、肥満については body mass index (BMI) の単位量 (kg/m^2) 増加あたりの相対危険とその 95% 信頼区間を抜粋し、対応する数値の記載がない場合は、可能な限り論文に記載された数値から推定を行った。個々の研究において、BMI に関する相対危険が 3 つ以上のカテゴリーにわたって記載されている場合は、重みつき回帰分析を行って上記の単位量増加あたりの相対危険を推定した。なお、BMI のカテゴリー

がたとえば " $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ " という様な開いたカテゴリーの場合は、Japan Public Health Center-based prospective study の性別のベースラインデータからそのカテゴリーに割り当てる値を推定した。要約相対危険とその 95% 信頼区間は、あらかじめ Q 統計量で個々の相対危険に heterogeneity があるかどうかを検定し、heterogeneity が有意でない場合は分散の逆数を重みとした fixed-effect model により推定し、heterogeneity が有意な場合は random-effects model (DerSimonian と Laird の方法) により推定した。統計解析は統計パッケージの Stata を用いて行った。

(倫理面での配慮)

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

C. 研究結果

肝臓と糖尿病の関連については、新たに 3 つのコホート研究 (Tazawa et al., 2002; Tomiyama et al., 2008; Kurosaki et al., 2010) と 3 つの症例対照研究 (Kabutake et al., 2007; Taniguchi et al., 2009; Horie et al., 2011) が検索された。コホート研究の要約を付表 S-75 に示した。全体として 17 の研究の内、9 つの研究で強いリスク上昇 (↑↑↑)、3 つの研究で中等度のリスク上昇 (↑↑)、2 つの研究で弱いリスク上昇 (↑)、3 つの研究で関連無し (—) という結果が観察されていた。症例対照研究の要約は付表 S-76 に示したが、全体で 7 つの研究の内、4 つの研究で強いリスク上昇 (↑↑↑)、1 つの研究で中等度のリスク上昇 (↑↑)、1 つの研究で弱いリスク上昇 (↑)、1 つの研究で関連無し (—) であった。糖尿病に罹患している者の肝臓の要約相対危険を Figure I-1 に示したが、コホート研究については 2.26 (95% 信頼区間 1.71-3.01)、症例対照研究については 2.32 (95% 信頼区間 1.73-3.12)、全体では 2.31 (95% 信頼区間 1.87-2.85) と推定された。

肝臓と肥満の関連については、新たに 2 つのコホート研究 (Kurosaki et al., 2010; Bekku et al., 2011) と 2 つの症例対照研究 (Kabutake et al., 2007; Horie et al., 2011) が検索された。コホート研究の要約を付表

S-77に示した。全体として9つの研究の内、3つの研究で強いリスク上昇(↑↑)、1つの研究で中等度のリスク上昇(↑)、1つの研究で弱いリスク上昇(↑)、4つの研究で関連無し(—)という結果であった。症例対照研究の要約は付表 S-78 に示したが、3つの研究全てが強いリスク上昇(↑↑)を報告していた。BMIの単位量(kg/m²)増加あたりの肝癌の要約相対危険を Figure II-1 に示したが、コホート研究については1.07(95%信頼区間 1.04-1.10)、症例対照研究については1.28(95%信頼区間 1.11-1.47)、全体では1.13(95%信頼区間 1.07-1.19)と推定された。なお、Japan Public Health Center-based prospective studyでは、BMIが25未満の者と25以上の者におけるそれぞれのBMI中央値の差は4.45 kg/m²であったが、この数値を上記の全体の要約相対危険に適用すると1.74(95%信頼区間 1.33-2.28)という値が得られた。すなわち、過体重あるいは肥満の者の肝癌の相対危険はそうでない者に比べて約1.7倍増加しているという事になる。

D. 考察

今回の再検討において、改めて糖尿病および肥満と肝癌リスクの正の関連が確認され、メタアナリシにより日本人において糖尿病に罹患している者の相対危険は2.3倍、過体重者あるいは肥満者の相対危険は1.7倍に増大している事が明らかとなった。

上記の関連のメカニズムについては、糖尿病は2型糖尿病がほとんどと考えられるが、インスリン抵抗性増大に伴ったインスリン分泌増加およびinsulin-like growth factor Iの分泌増加が肝細胞の増殖を引き起こす可能性が考えられており、これは肥満についても同様のメカニズムが考えられる。また、糖尿病と肥満の両者は non-alcoholic steatohepatitis (NASH)の発症と関連している事が知られており、またNASHから肝癌へ進展する症例がある事も報告されており、NASHへの進展を介した経路も考えられる。さらに、糖尿病においては高血糖に伴う酸化ストレスの増大、肥満においては肝臓への脂肪蓄積(脂肪肝)に伴う酸化ストレスの増大が肝発癌に関与してい

る可能性も示唆されている。この様に、肝癌と糖尿病・肥満の関連については十分な生物学的蓋然性があるものと考えられる。

一方で、肝癌の高危険群である慢性肝疾患患者は従来から二次性糖尿病を合併しやすい事が知られており、慢性肝疾患の重症化(特に肝硬変への進展)に伴う糖尿病の合併が見かけ上肝癌リスクを増大させる可能性については留意しておく必要がある。

E. 結論

肝癌と糖尿病および肥満の関連については、両者とも"ほぼ確実(probable)"と判定した。糖尿病を予防する事あるいは適正な体重を保つ事は、肝癌の高危険群である慢性肝疾患患者あるいは肝炎ウイルスキャリアにおいては、肝癌予防の観点から特に考慮されるべきかもしれない。

II. わが国における肝癌とメタボリックシンドロームおよびヒ素暴露との関連に関する疫学的研究の総括

A. 研究目的

肝癌と糖尿病および肥満との関連については上述の通りだが、両者ともメタボリックシンドロームを構成する要素であり、メタボリックシンドロームが肝癌と関連している可能性が考えられる。また、現在までの評価で日本人における主要な生活習慣要因と肝癌の関連を検討してきたが、International Agency for Research on CancerがGroup 1(ヒトに発癌性あり)と判定したヒ素および無機ヒ素化合物は、肝臓への発癌性について"データ不十分(limited evidence)"と判定されており、今回日本人における評価を試みる事とした。

B. 研究方法

米国国立図書館のデータベース PubMed および医学中央雑誌のデータベースを用いて、文献検索を行った。検索の対象とした文献は、1) 肝癌とメタボリックシンドロームおよびヒ素に関する研究、2) 日本に

住んでいる日本人を対象にした研究、3) コホート研究、症例対照研究などの分析疫学研究的手法を用いた研究とした。なお、同一の対象者を含む研究が複数の論文として報告されている場合は、最新の研究結果に関する文献のみに限定した。関連の強さおよび科学的根拠の強さの判定は、先に述べた通りである。

(倫理面での配慮)

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

C. 研究結果

メタボリックシンドロームについては、2つのコホート研究が検索された(表 II-1、付表 S-79)。両者とも一般住民を対象としており、1つの研究では強い正の関連(↑↑)が観察され、もう1つの研究では男性において関連なし(-)、女性において弱い正の関連(↑)という結果であった。

ヒ素については、2つのコホート研究が検索された(表 II-2、付表 S-80)。1つの研究では、高濃度のヒ素暴露を受ける銅精錬作業における肝癌(転移性、原発不明、胆道系を含む)の強いリスク上昇(↑↑)が観察されていた。もう1つの研究では、乳幼児期にヒ素汚染ミルクを飲用した者における中程度の肝癌リスク上昇(↑)が報告されていた。

D.E. 考察および結論

日本人におけるメタボリックシンドロームと肝癌に関する報告はまだ少なく、その関連性については"データ不十分 (insufficient)"と判定した。今後のさらなる検討が必要である。

ヒ素暴露については、2つの研究とも特殊なケースと思われ、今後も新たな研究が報告される可能性は少ないと思われる。ヒ素暴露と肝癌の関連性については"データ不十分 (insufficient)"と判定した。

III. 身体活動量と尿中 8OHdG 濃度の関連についての検討

A. 研究目的

運動によるがん予防のメカニズムとして、インスリン抵抗性の改善、肥満の解消、免疫機能の増強、便の通過時間の短縮、胆汁酸代謝への影響の他、抗酸化能の亢進が考えられる。介入研究では、高強度の運動トレーニングでは酸化ストレスマーカーが増加したとする報告があるが、低強度や中強度の運動では、むしろ酸化ストレスが低下したとする報告がほとんどである。これは、低強度や中強度の運動により、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)や、カタラーゼをはじめとする抗酸化酵素が活性化されるためと考えられている。一方、観察研究においては、運動や身体活動とDNA損傷マーカーは負の関連があるとする報告がある一方、中強度の定期的な運動や余暇時間の身体活動とは関連がないとする報告もあり、一貫していない。その原因の一つとして、標準化された方法で身体活動量が把握されていないことがあげられる。妥当性、再現性のある調査票や客観的測定を用いて運動や身体活動を評価した研究は少ない。今回、地域住民集団約 2000 人の横断的研究に基づいて身体活動量と尿中 8 ヒドロキシデオキシグアノシン(8OHdG)濃度の関連について検討した。

B. 研究方法

対象は、日本多施設共同コホート研究(Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study, J-MICC Study)―佐賀地区―の 5 年後調査への参加者である。佐賀地区では 2005 年 11 月から 2007 年 12 月にかけてベースライン調査を行った。5 年後調査は 2010 年 11 月から 2012 年 12 月まで実施する予定であり、ベースライン調査に参加した約 12000 人のうち、転出者と死亡者を除いた全員に、郵送により 5 年後調査への協力の依頼を行い、協力の意思のある者について、公民館などの調査会場に来ていただき説明文書と口頭で研究協力の諸条件を説明して同意を得た後に調査を実施している。今回は、2010 年 11 月から 2011 年 5 月にかけて研究に参加し、調査票への記入、尿の提出、加速度計(ライフコーダー)による身体活動量の測定への協力が得られた

1886 人のうち、ライフコーダーを 10 日間装着し、かつ10日のうちの最初の3日間を除外した7日間のうち微小運動以外の活動が8時間/日以上装着が確認された 1858 人(男性 788 人、女性 1070 人)を解析の対象とした。身体活動量は、強度別(低強度:1.8 メッツ以上、中強度:3.6 メッツ以上、高強度:6.1 メッツ以上)にメッツに時間をかけて身体活動量(メッツ・時)を算出した。身体活動レベル(PAL)は、総消費量を基礎代謝で除して求めた。提出された尿を用いて、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて 8OHdG を測定し、クレアチニン値で除して補正した。

データ解析は統計解析パッケージ SAS を用いてすべて性別に行った。共分散分析により、年齢、BMI を補正して、PAL4 分位、総身体活動 4 分位、低、中、高強度の強度別の身体活動量の 4 分位ごとに尿中 8OHdG の補正平均値を推定するとともに、重回帰分析により傾向性の検定を行った。なお、尿中 8OHdG は分布が右に尾を引いて偏っていたため、対数変換値を結果変数として用い、このため補正平均値は幾何平均値として表した。

(倫理面での配慮)

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

C. 研究結果

対象者(男性 788 人、女性 1070 人)の平均年齢は男性 63.3 歳、女性 61.9 歳であった。Table III-1 に対象者の特性を示した。男性は女性に比べ BMI、歩数、総身体活動量、低強度および中強度の身体活動量が有意に高かった。一方、高強度の身体活動量は女性の方が有意に高かった。PAL に男女差はなかった。

Table III-2 に年齢、BMI、身体活動レベル、総身

体活動量、強度別身体活動量と尿中の 8OHdG(Cr 補正)の関連を示した。年齢、BMI を補正した場合、男性においては BMI(傾向性 $P=0.01$)と高強度の身体活動量($P=0.01$)の間に有意な負の関連がみられた。女性では男性同様に BMI(傾向性 $P=0.01$)で有意な負の関連がみられたのに対し、年齢($P<0.01$)で有意な正の関連が観察された。これらの関連は喫煙の有無を補正しても同様であった。

D. 考察

本研究は、身体活動と尿中 8OHdG の関連をみた研究としては最も規模の大きいものであり、一般集団においてライフコーダーによって把握された強度別の身体活動量との検討としては他に例がない。男女ともに観察された BMI と 8OHdG の負の関連は、従来の結果と一致するものである。また、女性において見られた年齢との正の関連も、50歳以上の群で高いとする従来の報告と一致し、閉経の影響が考えられた。先行研究では、身体活動の評価は調査票により行われ、結果も一貫していない。男女ともに仕事時間と正の関連、男性と閉経後の女性において運動習慣の有無との負の関連、女性において身体活動量との負の関連、男性において通勤、仕事、運動時の活動量の合計を安静時の代謝量の比で表した身体活動レベルとの負の関連などが報告されている一方で、男女ともに通勤と余暇時間の身体活動と関連がないとする報告がある。強度別に検討した報告は我々が初めてであり、高強度(6.1 メッツ以上)の身体活動量と負の関連がみられた。高強度の身体活動により内因性の抗酸化能力が高まり遺伝子損傷を予防する可能性が考えられる。今後、定期的な運動習慣や食習慣など調査票に基づく内容もあわせて検討する必要がある。

E. 結論

日本人中年以降の男性において 6.1 メッツ以上の身体活動は内因性の抗酸化能を高めることで遺伝子損傷を予防する可能性がある。その他の生活習慣などによる交絡要因の関与を十分に考慮したうえで、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) Tanaka K, et al. Obesity and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* (in press)
- 2) Nanri H, Tanaka K, et al. Association between dietary pattern and serum C-reactive protein in Japanese men and women. *J Epidemiol* 2011; 21: 122-31
- 3) Wakai K, Tanaka K, et al. Profile of participants and genotype distributions of 108 polymorphisms in a cross-sectional study of associations of genotypes with lifestyle and clinical factors: a project in the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study. *J Epidemiol* 2011; 21: 223-35
- 4) Nishida Y, Tanaka K, et al. Influence of physical activity intensity and aerobic fitness on the anthropometric index and serum uric acid concentration in people with obesity. *Intern Med* 2011; 50: 2121-8

2. 学会発表

- 1) Hara M, Tanaka K, et al. Association between the PPARG2 Pro12Ala gene variant and HbA1c in a middle-aged Japanese population. 19th IEA World Congress of Epidemiology; Aug 7-11, 2011; Edinburgh
- 2) Nanri H, Tanaka K, et al. Association between dietary pattern and serum C-reactive protein in Japanese men and women. 19th IEA World Congress of Epidemiology; Aug 7-11, 2011; Edinburgh

- 3) 西田裕一郎, 田中恵太郎, 他. 身体活動が血中 IL-6, IL-8, IL-15, TNF- α に及ぼす影響、第 22 回日本疫学会学術総会、2012 年 1 月 26-28 日、東京
- 4) 島ノ江千里, 田中恵太郎, 他. 自覚ストレスと hs-CRP 値との関連—J-MICC Study (佐賀地区)—、第 22 回日本疫学会学術総会、2012 年 1 月 26-28 日、東京
- 5) 南里妃名子, 田中恵太郎, 他. 食事パターンと ADR β 2 および ADR β 3 遺伝子多型が血中トリグリセリドに与える影響、第 22 回日本疫学会学術総会、2012 年 1 月 26-28 日、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

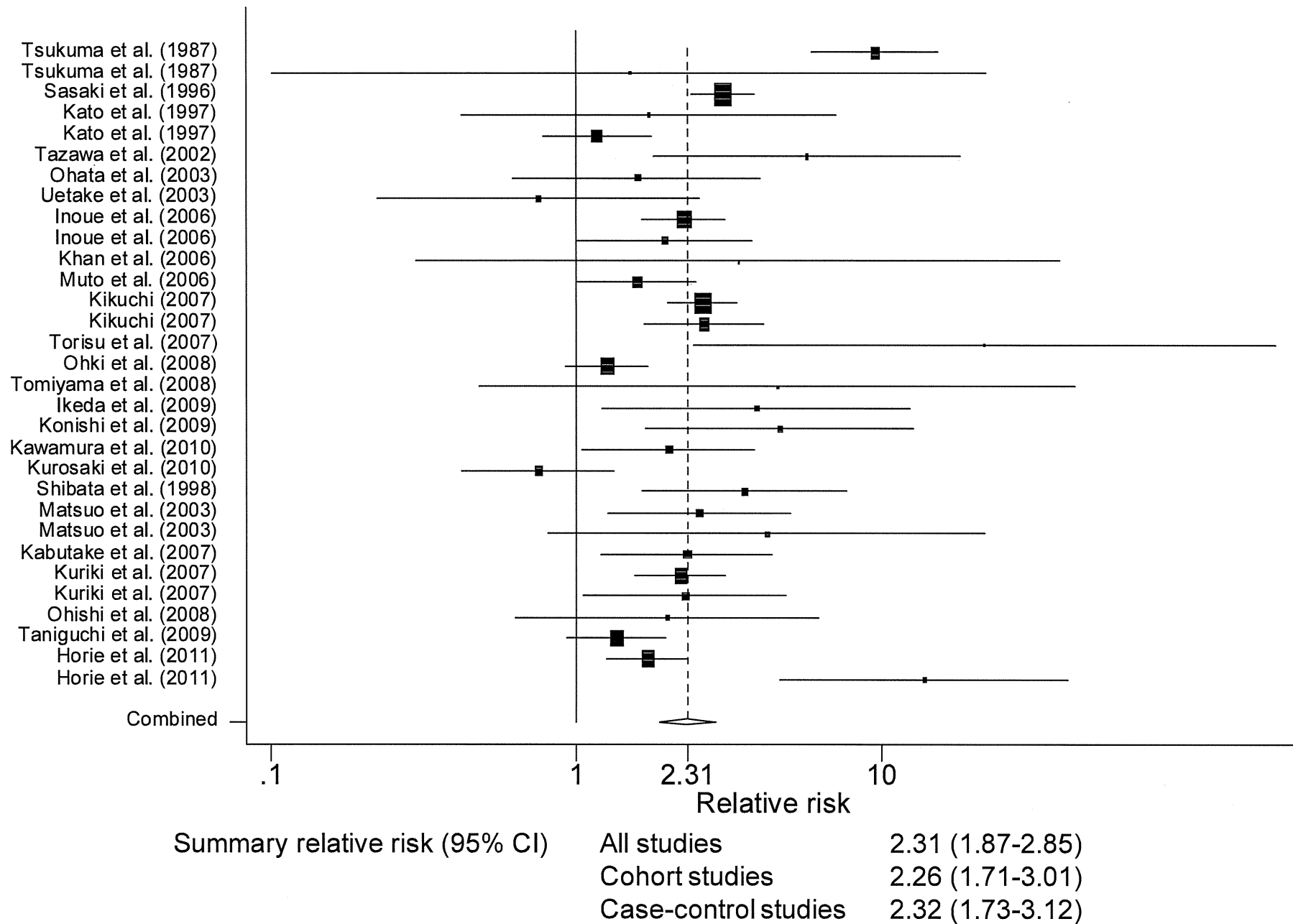
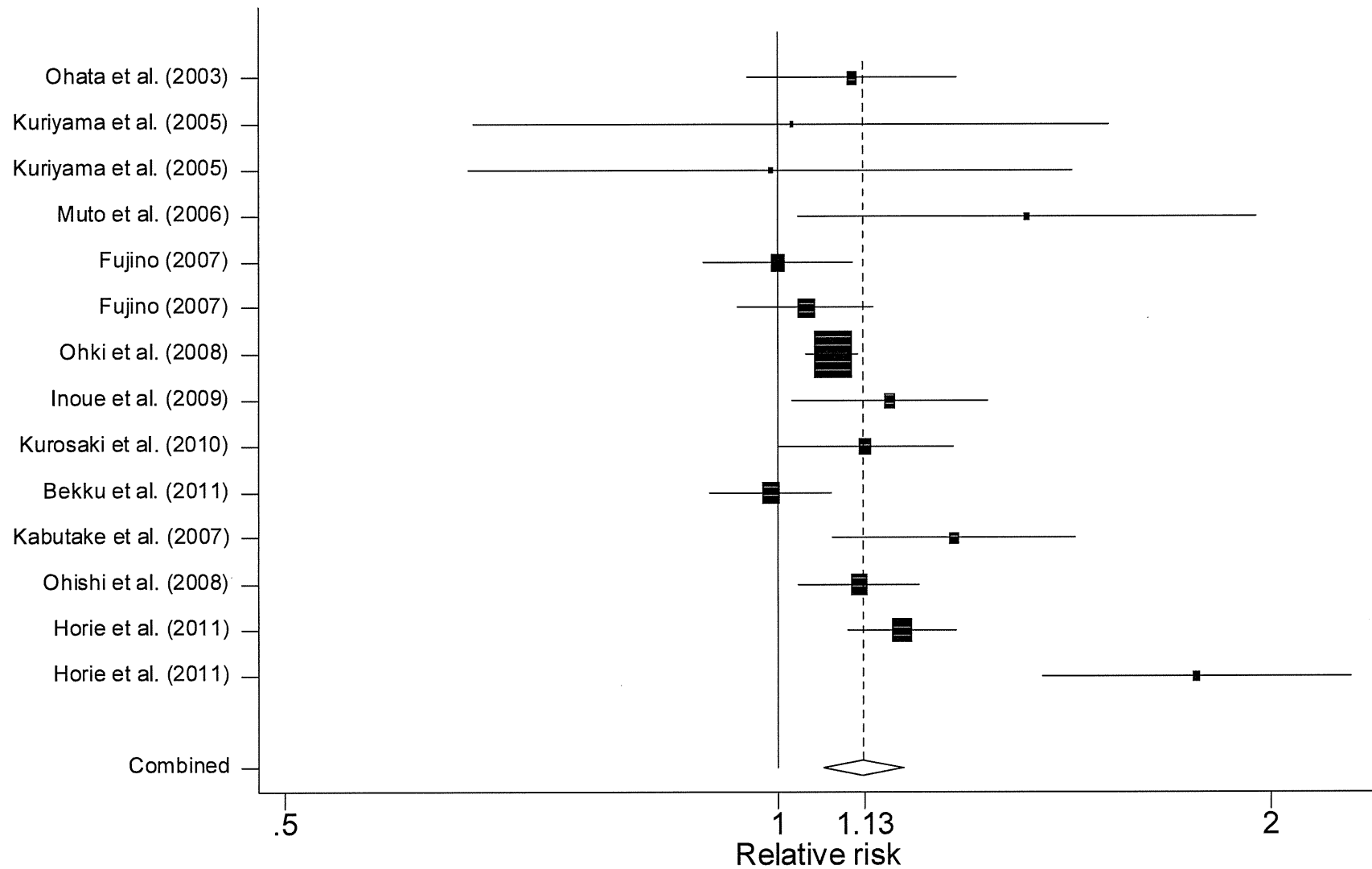


Figure I-1. Summary relative risks of liver cancer for diabetes mellitus among Japanese



Summary relative risk (95% CI)	All studies	1.13 (1.07-1.19)
for one unit increase of BMI	Cohort studies	1.07 (1.04-1.10)
	Case-control studies	1.28 (1.11-1.47)

Figure II-1. Summary relative risks of liver cancer for body mass index among Japanese

表 II-1. Cohort studies on metabolic syndrome and liver cancer among Japanese

Reference	Study period	Study population			Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	Confounding variables considered	Comments
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed					
Inoue et al. (2009) (1)	1993-2006 (1)	17590 (6092 men and 11498 women)	Residents in six public health center areas across Japan	Incidence	102 (67 men and 35 women)	For total subjects		Age, area, smoking, alcohol, coffee, serum total cholesterol, anti-HCV, HBsAg	Anti-HCV and HBsAg status was adjusted for.
						>=3 metabolic factors			
						Absent	73 1.00		
						Present	29 1.68 (1.06-2.66)		
						>=2 metabolic factors plus overweight			
						Absent	81 1.00		
						Present	21 2.14 (1.27-3.61)		
						For anti-HCV(+) subjects			
						>=3 metabolic factors			
						Absent	51 1.00		
						Present	22 1.83 (1.05-3.18)		
						>=2 metabolic factors plus overweight			
						Absent	57 1.00		
						Present	16 2.57 (1.37-4.80)		
						For anti-HCV(-) HBsAg(-) subjects			
						>=3 metabolic factors			
Absent	12 1.00								
Present	6 1.80 (0.65-4.98)								
>=2 metabolic factors plus overweight									
Absent	14 1.00								
Present	4 1.79 (0.57-5.63)								

Reference	Study period	Study population				Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or p)	Confounding variables considered	Comments
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed	Number of incident cases or deaths					
Miyamoto et al. (2009) (2)	1992-2006	23625 (8239 men and 15386 women)	Health examinees in Tottori prefecture	Incidence	129 (82 men and 47 women)	For men No metabolic syndrome Pre-metabolic syndrome Metatabolic syndrome	1.00 0.95 (0.38-2.37) 1.36 (0.70-2.65)	Age, smoking, heavy drinking	Anti-HCV and HBsAg were not tested.	
						For women No metabolic syndrome Pre-metabolic syndrome Metatabolic syndrome	1.00 1.25 (0.48-3.22) 1.93 (0.86-4.37)			

表 II-2. Cohort studies on arsenic exposure and liver cancer among Japanese

Reference	Study period	Study population			Category	Number among cases	O/E ratio (95%CI or p)	Confounding variables considered	Comments	
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed						Number of incident cases or deaths
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) and biliary passages		Calendar year, age	HBsAg and anti-HCV status was unknown.	
						Copper smelting	11			3.37 (P < 0.01)
						Ferro-nickel smelting	1			5.00
						Transport or maintenance	5			2.14
						Copper or lead electrolysis, sulfuric acid production	2			4.55
						Clerical	1			1.27
						For cancer of liver (primary) and biliary passages				
						Copper smelting	1			1.39
						Ferro-nickel smelting	0			-
						Transport or maintenance	0			-
Copper or lead electrolysis, sulfuric acid production	1	10.00								
Clerical	0	-								
Yorifuji et al. (2011) (2)	1969-2008	Not described	Residents in Okayama prefecture who were born from September 1950 to August 1960	Death	153	Age at arsenic exposure from contaminated milk powder in early summer in 1955		Calendar year, age	HBsAg and anti-HCV status was unknown.	
						<=1 yr	35			1.72 (0.99-2.97)
						<=5 yr	153			1.73 (1.31-2.28)
						1-<=5 yr	119			1.65 (1.23-2.20)

表III-1. 対象者の特性

	男性 (n=788)		女性(n=1070)
年齢 (y)	63.3 ± 7.5	>	61.9 ± 7.8*
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 2.9	>	22.7 ± 3.2*
歩数 (counts/d)	7773.8 ± 3640	>	6900.5 ± 3035*
身体活動レベル (総消費量/基礎代謝)	1.44 ± 0.10		1.44 ± 0.08
総身体活動量 (Mets·h/d)	3.81 ± 1.92	>	3.33 ± 1.64*
低強度身体活動量 (Mets·h/d)	2.24 ± 1.04	>	2.04 ± 0.84*
中強度身体活動量 (Mets·h/d)	1.40 ± 1.32	>	1.07 ± 0.95*
高強度身体活動量 (Mets·h/d)	0.17 ± 0.46	<	0.21 ± 0.43**

*: P<0.01, **: P<0.05

表 III-2. 尿中8OHdG (Cr補正) 調整幾何平均値 (g/mg)

		男性 (n=788)			女性 (n=1070)		
		n	幾何平均	(95%CI)	n	幾何平均	(95%CI)
全体		788	3.24	(3.13 - 3.35)	1070	3.88	(3.77 - 4.00)
年齢	40代	50	3.42	(3.02 - 3.88)	101	2.86	(2.62 - 3.12)
	50代	182	3.20	(2.99 - 3.41)	267	3.77	(3.57 - 3.98)
	60代	356	3.53	(3.37 - 3.70)	506	4.41	(4.24 - 4.58)
	70代	200	3.48	(3.27 - 3.70)	196	4.41	(4.14 - 4.69)
			P=0.1449		P<0.0001		
BMI4分位	Q1	199	3.61	(3.37 - 3.86)	269	4.04	(3.83 - 4.27)
	Q2	201	3.41	(3.19 - 3.65)	266	3.74	(3.54 - 3.96)
	Q3	187	3.41	(3.19 - 3.66)	263	3.82	(3.61 - 4.04)
	Q4	201	3.19	(2.99 - 3.41)	272	3.63	(3.43 - 3.84)
			P=0.0102		P=0.0115		
身体活動レベル4分位	Q1	195	3.33	(3.10 - 3.57)	263	3.81	(3.60 - 4.04)
	Q2	198	3.50	(3.28 - 3.75)	271	3.83	(3.62 - 4.06)
	Q3	197	3.44	(3.22 - 3.68)	267	3.90	(3.69 - 4.12)
	Q4	198	3.34	(3.12 - 3.57)	269	3.67	(3.47 - 3.89)
			P=0.9299		P=0.4272		
総身体活動量 (Mets·h/d)	Q1	197	3.41	(3.18 - 3.65)	267	3.74	(3.53 - 3.96)
	Q2	198	3.44	(3.22 - 3.68)	265	3.82	(3.61 - 4.04)
	Q3	196	3.30	(3.09 - 3.53)	273	3.96	(3.75 - 4.19)
	Q4	197	3.48	(3.25 - 3.72)	265	3.70	(3.49 - 3.91)
			P=0.8712		P=0.9939		
低強度 身体活動量 (Mets·h/d)	Q1	196	3.49	(3.26 - 3.74)	268	3.78	(3.57 - 4.00)
	Q2	197	3.24	(3.02 - 3.46)	267	3.72	(3.52 - 3.93)
	Q3	198	3.44	(3.21 - 3.68)	268	3.87	(3.66 - 4.10)
	Q4	197	3.45	(3.23 - 3.68)	267	3.85	(3.64 - 4.07)
			P=0.8748		P=0.4373		
中強度 身体活動量 (Mets·h/d)	Q1	195	3.59	(3.35 - 3.84)	268	3.91	(3.69 - 4.15)
	Q2	198	3.36	(3.14 - 3.60)	267	3.75	(3.55 - 3.96)
	Q3	198	3.28	(3.07 - 3.51)	267	3.89	(3.68 - 4.12)
	Q4	196	3.43	(3.20 - 3.67)	268	3.67	(3.46 - 3.88)
			P=0.2660		P=0.1949		
高強度 身体活動量 (Mets·h/d)	Q1	162	3.62	(3.36 - 3.90)	256	3.88	(3.65 - 4.12)
	Q2	198	3.65	(3.41 - 3.91)	262	3.83	(3.61 - 4.05)
	Q3	196	3.18	(2.97 - 3.39)	267	3.66	(3.46 - 3.87)
	Q4	197	3.33	(3.13 - 3.56)	268	3.85	(3.64 - 4.07)
			P=0.0104		P=0.6528		

年齢とBMIを補正

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、膵臓がんリスクに関する喫煙・飲酒の影響を検討し疫学的研究の系統的レビューに基づき、関連が確実であった要因に関してメタ解析を行った。①食道がんに対しては、喫煙・飲酒のいずれもがメタ解析対象となった。12の疫学研究における喫煙の非喫煙に対する相対危険度は 3.01 (95%信頼区間:2.30-3.94)であった。また現在喫煙、禁煙のいずれも非喫煙よりもリスクは高かった(現在喫煙 3.73、禁煙 2.21)。12の疫学研究における非飲酒に対する飲酒の相対危険度は 3.30 (2.30-4.74)であった。今後喫煙と飲酒の交互作用を含めたコホート研究のプール解析による検討が必要と考えられる。②膵臓がんに関しては、喫煙がメタ解析対象となった。7疫学研究における非喫煙に対する喫煙の相対危険度は 1.68 (1.38-2.05)であった。コホート研究のプール解析による検討が必要である。

各個研究として、Genome-wide association study ですでに同定されている乳がんリスク関連の遺伝子多型を複数組み合わせ、日本人における乳がんの遺伝的リスク予測モデルの構築を行った。FDFR2、TOX3/TNRC9、SLC4A7、LSP1、CASP8 遺伝子に位置する多型を含む7遺伝子多型を選別し、リスクアレルの合計数によりリスクスコア 0~4 を決定した。本予測モデルの有用性につき、ROC 解析を用いて評価した結果、既知の乳がん危険因子によるモデルの ROC 曲線下面積(AUC, 0.66)に比べて、既知の乳がん危険因子に遺伝的 RS を加えたモデルの AUC は 0.69 と、統計学的有意に AUC は高く、既知のリスク要因に遺伝的リスク要因を加えることで、より正確に乳がんリスクを予測できることがわかった。本研究で、日本人における個別化乳がん予防の確立に有用な結果を得ることができた。

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

食道がんリスクに対する、飲酒・喫煙の疫学研究の系統的レビューに基づき、メタ解析を行い、これらの要因のリスクに対する影響を数量的に評価する。

A. 研究目的

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。抽出された相対危険度を変量効果モデルを用いてサマリー相対危険度を推定した。

(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. 食道がんと喫煙との関連

コホート研究が4研究、症例対照研究が11研究を抽出対象として選択され、うち12研究が最終的なメタ解析の対象となった。

喫煙の非喫煙に対する相対危険度は 3.01 (95%信頼区間: 2.30-3.94)であった。また現在喫煙、禁煙のいずれも非喫煙よりもリスクは高かった(現在喫煙 3.73、禁煙 2.21)。

2. 食道がんと飲酒との関連

コホート研究が4研究、症例対照研究が9研究を抽出対象として選択され、うち12研究が最終的なメタ解析の対象となった。

飲酒の非飲酒に対する相対危険度は 3.30 (95%信頼区間: 2.30-4.74)であった。

D, E. 考察および結論

1. 食道がんと喫煙との関連

日本人集団において、喫煙は食道がんの明確なリスク要因で有り、その影響は非喫煙に対して約3倍のリスクをもたらすことが明らかになった。また、禁煙は現在喫煙よりもリスクが低くなっており、禁煙のリスク低下への有用性を示唆するものでもあった。

2. 食道がんと飲酒との関連

日本人集団において、飲酒は明確なリスク要因で有り、その影響は非飲酒に対して約3倍のリスクをもたらすことが明らかになった。

飲酒は喫煙との交互作用が示唆されているが、本メタ解析では交互作用まで検討する事は出来なかった。今後、コホート研究のプール解析などにより、交互作用を考慮した、喫煙・飲酒の検討が必用である。

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、喫煙の疫学研究の系統的レビューに基づき、メタ解析を行い、これらの要因のリスクに対する影響を数量的に評価を行う。

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

膵臓がん喫煙との関連

コホート研究が4研究、症例対照研究が3研究を抽出対象として選択され、7研究全てが最終的なメタ解析の対象となった。

喫煙の非喫煙に対する相対危険度は 1.68 (95%信頼区間:1.38-2.05)であった。

D, E. 考察および結論

日本人集団において、喫煙は膵臓がんの明確なリスク要因であり、その影響は非喫煙に対して約 1.7 倍のリスクをもたらすことが明らかになった。今後喫煙の量的な関係性を評価するために、コホート研究のプール解析が必用である。

III. 日本人における乳がんの遺伝的リスク予測モデルの構築(文献 4)

A. 研究目的

近年、大規模疫学研究により、乳がんリスクに関連する遺伝子多型が同定されているが、個々の遺伝子多型の乳がんリスクへの影響は大きくない。また、これまでに報告されている研究は、欧米人を対象とした研究がほとんどで、アジア人、特に日本人における研究はない。日本において乳がんは近年増加傾向にあり、遺伝的背景を含めた乳がん予防方法の確立が重要な課題となってくる。

今回、日本人乳がんリスクと、先行研究で見出された遺伝子多型との関連を検討し、複数の遺伝子多型を組み合わせた日本人乳がんの遺伝的リスクモデルの構築を目的とし、症例対照研究を行った。

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 2001 年 1 月から 2005 年 6 月までに血液資料提供も含めて参加し、乳がんと診断された 697 例の患者と、同時期に研究に参加し非がんであることが判明している 1394 名の対照である。対照は年齢・閉経状況で症例と適合されている。

対象者の生活習慣は自記式質問票により聴取した。また、欧米の先行研究で見出された23遺伝子多型について、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。

遺伝子多型と乳がんリスクとの関連は、条件付きロジスティック回帰分析によるオッズ比、95%信頼区間と p 値により評価した。per allele model, dominant model, recessive model のいずれかで、 $p < 0.15$ となる遺伝子多型を選び、同一遺伝子上の連鎖不平衡にある ($D' > 0.9$) 複数の遺伝子多型が選別された場合、最も低い p 値を示す多型を選んだ。選定された遺伝子多型のリスクアレル数を元に、遺伝的リスクスコアを作成した。遺伝的リスクスコアと乳がんリスクとの関連性は、条件付きロジスティック回帰分析を用いて評価した。

さらに、1) 遺伝的リスク要因のみのモデル、2) 既知のリスク要因のみのモデル、3) 遺伝的+既知のリスク要因を含むモデルについて、ROC 曲線下面積を比較することにより、構築された遺伝的リスクモデルの有用性を評価した。