

機関番号：33920

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20590660

研究課題名 (和文) 地域における大腸がん罹患の危険因子に関するコホート研究

研究課題名 (英文) A COHORT STUDY ON THE RISK OF
COLORECTAL CANCER IN RURAL JAPAN

研究代表者

柳生 聖子 (YAGYU KIYOKO)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：50268017

研究成果の概要 (和文) : 20 年間のコホート研究により、一地域における約 28,000 名を対象に、大腸がん罹患 (結腸がん、直腸がん) と日常生活習慣、推定摂取栄養素との関連を検討した。大腸がん罹患リスクを上昇させる要因としては、糖尿病既往歴、飲酒が示された。食品摂取頻度、推定栄養素については明確な関連が認められなかった。

研究成果の概要 (英文) : This study was conducted to evaluate the association of life style, frequency of food intakes, and estimated nutrient intakes with the risk of colorectal cancer incidence using the data set from a prospective study which involved about 28,000 people in rural Japan. Past history of diabetes and alcohol consumption increased the risk of colorectal cancer significantly. The association between frequency of food intakes, estimated nutrient intakes and the risk of colorectal cancer were not clear.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000,	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：コホート研究、大腸がん、地域集団

1. 研究開始当初の背景

近年、わが国の大腸がん死亡率、罹患率とともに増加している。大腸がん年齢調整死亡率は 1965 年より 2004 年までの 40 年間で、男女とも約 2 倍に増加している。また、1999 年の大腸がん年齢調整罹患率は男性では胃がんについて第 2 位、女性も乳がんについて第 2 位と、罹患率も増加しており、罹患率の将来予測においても増加傾向は続くとみられる。

大腸がんの発生の危険因子としては遺伝

因子よりも環境因子の関与が大きいと考えられている。わが国においても、食物繊維の低摂取、脂肪の過量摂取などの食生活の変化、低運動、飲酒、便秘などの知見があるが、その多くは症例-対照研究である。わが国のコホート研究としては、厚生労働省、文部科学省の研究助成によるコホート研究が継続中であり、その成果も徐々に発表されているが、いずれも複数地域にまたがるもので、調査内容や調査時期、罹患の把握方法が地域によって異なり、その結果の解釈には地域ごとの調

査法の差異を考慮する必要性が指摘されており、明らかな結果は得られていない。

2. 研究の目的

本研究は、1988年に実施した長野県の単一地域、同一の調査により得られたコホートデータを用い、大腸がん（結腸がん、直腸がん）罹患状況を把握した後、大腸がん罹患エンド・ポイントとして、罹患症例と対照の生活習慣および健診データを比較して、何が大腸がん発生の危険因子になっているかを検討し、各因子の疾病発生に対する影響の違いや、因子間の相互作用についても明らかにする。さらに、ベースライン時における問診表に記載された食品摂取頻度より、五訂日本食品標準成分表を用いて個人の栄養素摂取量を推定し、それらと大腸がん発生の関連についても検討する。

3. 研究の方法

本研究の対象となる長野県佐久地区では、1988年に文部科学省の補助による大規模コホート研究のベースライン調査として、住民約28,000人（35歳～80歳）が、生活習慣調査に回答している。

先行研究により、本研究の対象コホート集団ではすでに2003年12月末までの罹患の把握は完了しており（結腸がん285名、直腸がん167名）、その後、2006年12月末までの観察を実施し、市内の医療機関の協力のもとに大腸がん（結腸がん・直腸がん）罹患を把握した。また、この期間の他地域への転出も調査し、対象より除外した。

2006年12月末までに罹患した症例と、生存の確認されている対照について、ベースライン調査により得たがん家族歴、既往歴（肝臓病、胆・胆のう炎、糖尿病、胃十二指腸潰瘍）、体格（BMI）、運動・散歩習慣、喫煙・飲酒、緑茶・コーヒー飲用、便通の状況、33品目の食品摂取頻度および食品摂取頻度より五訂日本食品標準成分表を用いて推定した個人の1日推定栄養素摂取量（エネルギー量、蛋白質、脂肪、炭水化物、ビタミン類、食物繊維、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸）等の要因を比較し、大腸がん発生の危険因子の検討を行った。

分析は、罹患例を症例として各要因の疾病発生に対する影響の違いについて、性・年齢調整して検討した。また、比例ハザードモデルによる分析を行い、年齢別の危険因子の影響の違いや、性・年齢調整した因子間の相互作用について、SAS Program (Ver. 9)を用いて検討した。

4. 研究成果

(1) 解析対象者は22,823名で、2006年12月末までの追跡期間中の大腸がん罹患は551

名であった（表1）。

表1 解析対象者数

	全対象者	大腸がん 罹患患者	結腸 がん	直腸 がん
男性	10,601	319	193	126
女性	12,222	232	168	64
計	22,823	551	361	190

(2) がん家族歴

がん家族歴と大腸がん（結腸がん罹患、直腸がん罹患とも）に関連が認められなかった。

(3) 既往歴

糖尿病既往歴ありのものでは、性・年齢調整した大腸がん罹患リスクのハザード比（HR）は1.89（95%CI:1.39-2.58）と有意に高かった。結腸がん、直腸がん別にみると、糖尿病既往歴ありのものでは、結腸がん罹患HRは1.74（1.74-2.57）、直腸がん罹患HRは2.25（1.38-3.67）といずれも有意にリスクが上昇していた。糖尿病罹患と大腸がん罹患との関連については、膵がんリスクとしての糖尿病既往と同様に、インスリン抵抗性により大腸がん罹患リスクが高値を示したものと考えられる。肝臓病、胆・胆のう炎、胃十二指腸潰瘍既往歴と大腸がん罹患には関連が認められなかった。

(4) 体格（BMI）

BMIの平均値の検討では、大腸がん罹患22.8±3.0、対照22.6±2.9と、大腸がん罹患患者で有意に高値を示したが（ $p=0.043$ ）、BMI四分位によるハザード比の検討では、いずれの群も大腸がん罹患との関連は認められなかった。

(5) 運動・散歩習慣

運動習慣、散歩習慣ともに大腸がん罹患との関連が認められなかった。従来知見では、運動不足が大腸がんのリスクを増大させるとあるが、本研究では運動習慣の有無との関連のみで、運動強度、運動時間の検討が不足していたため、運動の評価が十分にできなかったためと考えられた。

(6) 喫煙・飲酒

喫煙習慣、飲酒習慣のある者割合が女性において少ないため、男性のみで検討した。

喫煙については、喫煙習慣の有無、平均一日喫煙本数ともに大腸がん罹患との関連が認められなかった。大腸がんでは喫煙がリス

クを高めるという従来の報告は少なく、今回の結果とは矛盾しなかった。

飲酒について、飲酒習慣なしの者に比して飲酒習慣のある者の年齢・喫煙習慣調整した大腸がん罹患 HR は 1.67 (95%CI:1.17-2.40) と、リスクは有意に上昇していた。さらに、一日平均飲酒量においても、量が多くなるに従って、ハザード比は上昇し (trend $p=0.0001$)、量反応関係が認められたことより (図 1)、アルコール摂取が大腸がん罹患リスクの増大と強く関連していることが示唆された。(図 1)

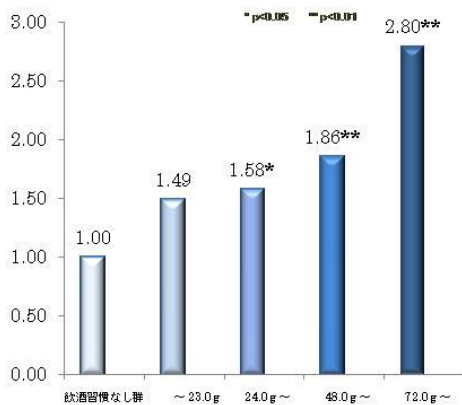


図 1 1日平均飲酒量に対する大腸がん罹患ハザード比 (男性)

結腸がん、直腸がん別の検討においても大腸がん罹患と同様に、飲酒習慣ありのものでは、結腸がん罹患 HR は 1.73(1.09-2.76)、直腸がん罹患 HR は 1.60 (0.92-2.79) といずれもリスクが上昇し、一日平均飲酒量においても、量が多くなるに従って、ハザード比は上昇し (trend $p=0.004$, 0.0001)、量反応関係が認められた。

(7) 緑茶・コーヒー飲用

緑茶の飲用頻度および一日飲用杯数、コーヒーの飲用頻度および一日飲用杯数ともに大腸がん罹患との関連が認められなかった。

(8) 便通の状況

排便頻度は大腸がん罹患との関連が認められなかった。一方、下痢傾向のあるものは結腸がんではリスクが上昇し、直腸がんではリスクが低下する傾向を示したが、いずれも有意な関連ではなかった。他の先行研究では、便秘により、大腸粘膜が発がん性物質を含む 2 次性胆汁酸に曝露される時間が長くなり、大腸がん発生となるという報告がある。今回の結果では、下痢傾向のあるもので直腸がん罹患リスク低下の傾向が観察されたことより、明確ではないが便通の状況と大腸がん罹

患との関連が示唆された。

(9) 33 品目の食品摂取頻度

食品の摂取頻度「ほとんど食べない、月に 1・2 回、週に 1・2 回、週に 3・4 回、ほとんど毎日」食べる」を 3 カテゴリーに分けて、「ほとんど食べない」に対する性・年齢調整ハザード比を 33 品目別に算出した。肉類の中では豚肉の多量摂取で大腸がん罹患リスクが高い傾向を示したが (HR:1.28)、牛肉、鶏肉、レバー、ハム類とは関連は認められなかった。卵、牛乳、バター、チーズ、鮮魚、豆腐、豆類、漬物、海草では関連は認められなかった。野菜類では、いも類の多量摂取は有意ではないが罹患リスクを上昇させており (HR:1.59)、キャベツの多量摂取は有意ではないが罹患リスクを低下させていたが (HR:0.51)、トマト、ほうれん草、人参等の緑黄色野菜は大腸がん罹患との関連は認められなかった。また、みかん等の果物の多量摂取は大腸がん罹患リスクを有意に上昇させていたが (HR:1.54, 95%CI:1.01-2.36)、みかん以外の果物摂取との関連は認められなかった。

結腸がん、直腸がん別には、結腸がんでは豆腐の多量摂取が罹患リスクが上昇していたが (HR:1.80)、他の食品摂取はいずれも大腸がん罹患とほぼ同様の傾向であった。

本研究では、従来の報告にあるような、大腸がん予防として緑黄色野菜、果物の多量摂取の関連が認められず、みかんの多量摂取が大腸がん罹患リスクを増大させるという結果であった。これはベースライン調査の季節により、摂取可能な食品に偏りがあったためと考えられる。

(10) 1日推定栄養素摂取量

ベースライン時における 33 品目の食物摂取頻度より五訂日本食品標準成分表を用いて算出した、エネルギー量、蛋白質、脂肪、炭水化物、ビタミンC、カロテン、食物繊維、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸の個人の推定摂取量について、三分位に分類し、第 1 三分位に対する第 2,3 三分位の、性・年齢・エネルギー摂取量を調整したハザード比にて大腸がん罹患の関連について検討した。

大腸がん罹患と関連が認められた推定栄養素は食物繊維 (第 3 三分位 HR:1.25)、カロテン (第 3 三分位 HR:1.25)、ビタミンC (第 3 三分位 HR:1.24) で、摂取量が多くなると有意ではないがリスクは上昇していた。蛋白質、脂肪、炭水化物、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸については結腸がん罹患との関連が認められなかった。

結腸がん、直腸がん別では、結腸がん罹患と関連が認められた推定栄養素ではカロテン (第 3 三分位 HR:1.28) は摂取量が多くな

るとリスクは上昇し、不飽和脂肪酸（第2三分位 HR:0.62、第3三分位 HR:0.73）は摂取量が多くなるとリスクは低下していた。蛋白質、脂肪、炭水化物、ビタミンC、飽和脂肪酸は結腸がん罹患との関連が認められなかった。直腸がん罹患では脂肪（第3三分位 HR:0.88）炭水化物（第3三分位 HR:0.81）、不飽和脂肪酸（第3三分位 HR:0.79）、飽和脂肪酸（第3三分位 HR:1.27）と、脂肪、炭水化物、不飽和脂肪酸は摂取量が多くなるとリスクは低下し、飽和脂肪酸ではリスクは上昇しており、結腸がん罹患とは異なった傾向を示した。

従来の報告では、食物繊維の低摂取、脂肪の過量摂取が大腸がん罹患と関連することが示されている。本研究では、食物繊維の多量摂取はリスクをやや高くしており、先行研究とは一致しなかった。これについては、栄養素を推定する食物が33種類と少なかったため、微量の栄養素の算出にはやや不十分なことが示唆された。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔学会発表〕（計1件）

① Kiyoko Yagyu, Shogo Kikuchi, Yingsong Lin, Akiko Tamakoshi, Junko Ueda, Yuki Obata, Jun Nakai, Kazuo Nakajima, Ryutaro Murashima, Teruo Ishibashi. Cigarette smoking, alcohol drinking and the risk of colorectal cancer: A cohort study in Japan. 18th United European Gastroenterology Week, Barcelona, Spain, Oct 23-27, 2010.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柳生 聖子 (YAGYU KIYOKO)
愛知医科大学・医学部・講師
研究者番号：50268017

(2) 研究分担者

菊地 正悟 (KIKUCHI SHOGO)
愛知医科大学・医学部・教授
研究者番号：40224901