

疫学研究入門 -がんと食事の関連を調べる-

国立がん研究センターがん対策情報センター
山本精一郎

浜松オンコロジーフォーラム 2012.10.20

1

日本におけるがんの原因は？

2

乳がんの原因を調べる

乳がんを例に、病気の原因を探求する疫学研究の方法について説明します。

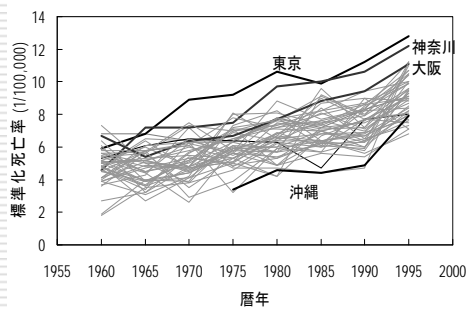
3

まずは傾向を見る

乳がんは増えているのか？
減っているのか？

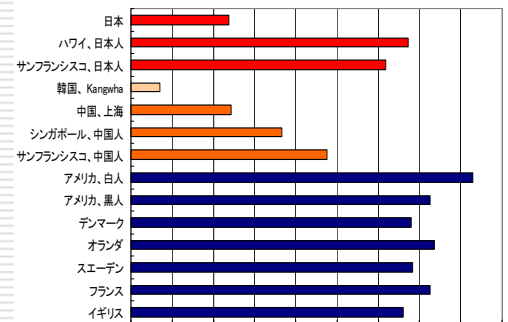
4

都道府県別乳がん標準化死亡率の年次推移



記述的な研究 descriptive study
厚生労働省人口動態統計

乳がん罹患率の国際比較



記述的な研究 descriptive study
5大陸のがん罹患IV(Parkin et al. 1997)より

これらの結果から

- 日本ではどの県でも死亡率がだんだん増えている
- 都会で特に死亡率が高い
- 罹患率は欧米で高く、アジアで低い
 - 欧米への移民では高くなる
- 遺伝ではなく、生活習慣？

7

人に対する研究を始める前に

動物実験やその他のエビデンスはあるか

8

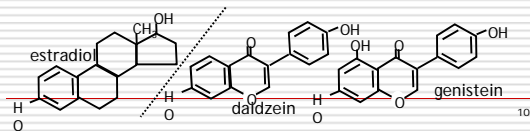
ある日の食卓

By courtesy of Dr. Watanabe



大豆の健康影響に関する知見

- 大豆は植物性エストロゲンであるイソフラボンの主な摂取源
 - 豆腐、みそ、納豆、大豆で総摂取量の90%以上をカバー
- 植物性エストロゲンの薬理作用
 - 理論的に抗エストロゲン作用があると考えられる
 - 動物実験で確認されている
- アジアでは非常に多く食べられているが、欧米ではほとんど食べられていない
 - 日本人の摂取量はアメリカ白人の700倍
- アジアで低く、欧米で高い乳がんを防ぐ効果があるのではないか

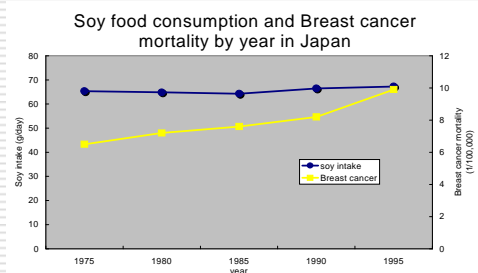


10

大豆と乳がんの関係を人間で調べてみよう！

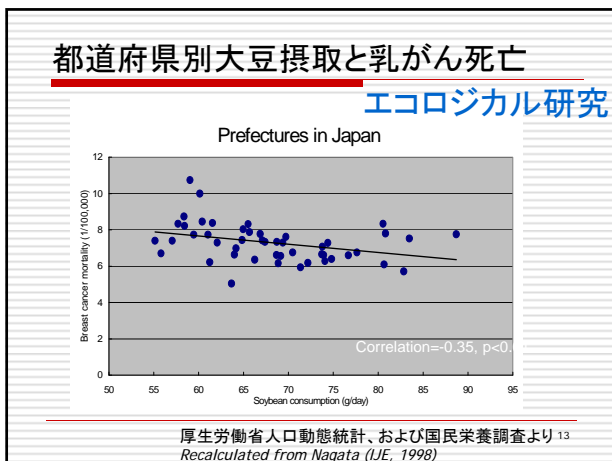
11

時系列研究 time series analysis

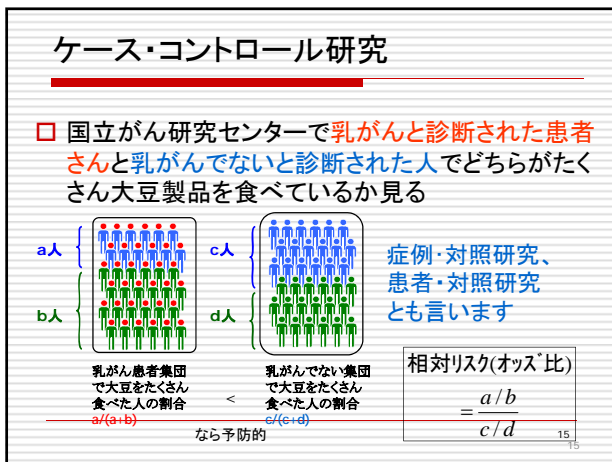


厚生労働省人口動態統計、および国民栄養調査より

12



- ### もっと個人的なレベルでの関連を調べてみよう
- 乳がんになった人となっていない人に何を食べたか尋ねてみる
 - 国立がん研究センター中央病院に通院中の乳がんの患者さん100人
 - 国立がん研究センターがん予防・検診研究センターに検診を受けに来られた方で乳がんでなかった人100人
 - いろいろな生活習慣に関するアンケート
 - 大豆だけでなく、ほかの生活習慣も一緒に聞こう
 - 喫煙、タバコや運動習慣
 - 血中イソフラボン量などのバイオマーカーもとうろう



Jpn. J. Cancer Res. 86, 146-154, February 1995

A Large-scale, Hospital-based Case-Control Study of Risk Factors of Breast Cancer According to Menopausal Status

Kaoru Hirose,¹ Kazuo Tajima,¹ Nobuyuki Hamajima,¹ Manami Inoue,¹ Toshiro Takezaki,¹ Tetsuo Kitroishi,¹ Minoru Yoshida,² and Shinikan Tekudome³

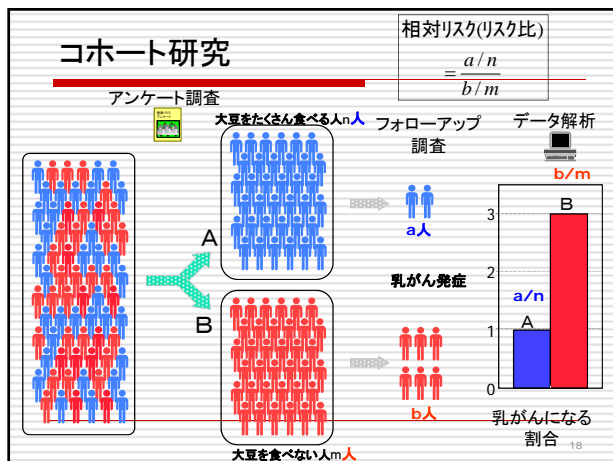
¹Division of Epidemiology, Aichi Cancer Center Research Institute, ²Department of Breast Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Komiyaodori, Chikusa-ku, Nagoya 464 and ³Department of Public Health, Nagoya City University Medical School, 1 Kawasumi, Mizuhicho, Minato-ku, Nagoya 467

We conducted a large-scale, hospital-based case-control study to evaluate differences and similarities in the risk factors of female breast cancer according to menopausal status. This study is based on a questionnaire survey on life style routinely obtained from outpatients who first visited the Aichi Cancer Center Hospital between January 1, 1988 and December 31, 1992. Among 85,948 outpatients, 1,185 women with breast cancer detected by histological examination were taken as the case group (607 premenopausal women and 445 postmenopausal women) and 23,163 women confirmed to be free of cancer were selected as the control group. New findings and reconfirmed factors of breast cancer were as follows. 1) The risk of at least one breast cancer history among subjects' first-degree relatives was relatively high among pre- as well as post-menopausal women. 2) A protective effect of physical activity against breast cancer was observed among both pre- and post-menopausal women. 3) Dietary control decreased the risk of premenopausal breast cancer. 4) Current smoking and drinking elevated the risk of breast cancer in premenopausal women. 5) Decreasing trends of breast cancer risk were associated with intake of bean curd, green-yellow vegetables, potato or sweet potato, chicken and ham or sausage in premenopausal women, while in postmenopausal women a risk reduction was associated with a more frequent intake of boiled, broiled and/or raw fish (sashimi). Further study will be needed to clarify the age group- and/or birth cohort-specific risk factors for breast cancer among the young generation in Japan.

Key words: Breast cancer — Risk factor — Menopause — Life style

愛知県がんセンターで行われた研究

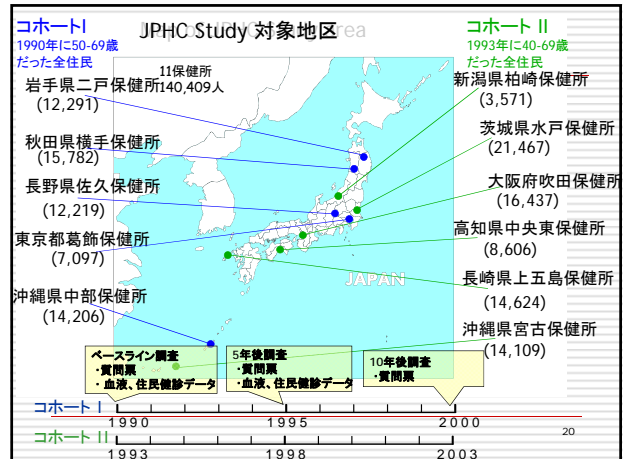
- ### でも...
- 結果から原因を調べるので「後ろ向きretrospective研究」と呼びます
- 乳がんになる前の食事について聞いたけど情報は正しいのだろうか
 - ちゃんと覚えているか?
 - 患者さん(ケース)とそうでない人(コントロール)で思い出し方は同じだろうか?
 - バイオマーカーではどうだろう
 - がんになったことによって変わったりはしないだろうか
 - そもそも、ケースとコントロールは食事に関して比較可能なんだろうか?
 - 検診センターに来ている人の平均年収は1000万以上らしい
 - 患者さんと看護師さんってもともと食事が違うのでは?
- これを克服するようなデザイン
前向きprospectiveコホート研究
原因を調べてから結果を調べる



コホート研究の例

厚生労働省多目的コホート研究 JPHC Study
<http://www.epidemiology.jp/jphc/index.html>

19

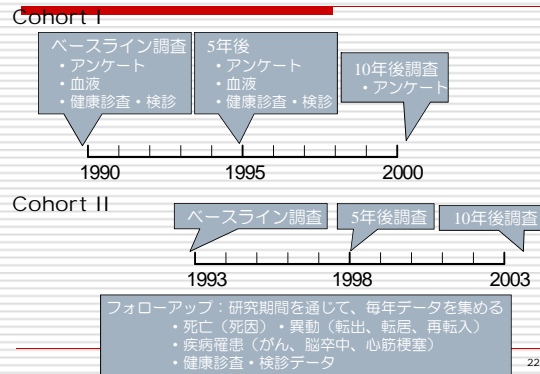


研究対象集団

- Cohort I (1990-)
 - 二戸、横手、佐久、石川: 40-59歳の全住民
 - 葛飾: 節目健診に参加した40歳と50歳の住民
- Cohort II (1993-)
 - 水戸、柏崎、中央東、上五島、宮古: 40-69歳の全住民
 - 吹田1: 節目健診の対象者である40と50歳の住民
 - 吹田2: 基本健診の対象者である40-69歳の住民からランダムに抽出

21

スケジュール



22

JPHC Study 質問票

- ベースライン調査時 -

- カラー14ページの質問票
- (Cohort II用に多少改変)
 - 既往歴・家族歴
 - 喫煙歴・飲酒歴
 - 身体活動度
 - ストレスとソーシャルサポート
 - 居住歴・職歴
 - 性格
 - リプロダクティブヒストリー
 - 食事
 - 44 or 46 食品項目のFFQ
 - 4 or 5 頻度カテゴリー
 - いくつかのものについてポーションサイズあり

Cohort I (FFQ 44 items)



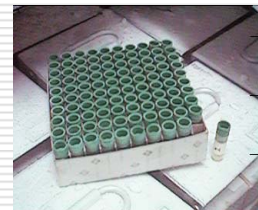
Cohort II (FFQ 46 items)



血液サンプルの収集

- ベースライン及び5年後調査時 -

- 10 ml 末梢血
- 12時間以内に遠心
- 血漿 3 tubes (1 ml)
- バッフィーコート 1 tube (1 ml)
- -80 °C で保存



24

自記式質問票

-5年後及び10年後調査時-

- 16ページのOMR調査票
 - 生活習慣の変化
 - 疾病の発症
 - 食事(138食品FFQ)
 - 5地域からランダム抽出された335人の3日間の食事記録を基に作成
 - 9 頻度カテゴリ
 - ポーションサイズ



25

追跡期間中に収集されたイベント

- **死亡:** 各市町村の住民票・保健所の死亡小票
- **異動:** 各市町村の住民票
- **罹患 (がん、脳卒中、心筋梗塞):** 各病院の診療録・地域がん登録

登録票



JPHC Studyからの結果

- 喫煙と死亡リスク(Hara M et al. JJCR 2002)
 - 男女とも有意な増加
- 飲酒と全死亡 (Tsugane S et al. AJE1999, Hara M et al. IARC Sci Publ2000)
 - 男性に対しJ shapeの関連
- BMIと全死亡(Tsugane S et al. IJObes2002)
 - 男女ともJ shapeの関連
- アルコール摂取と胃がんリスク (Sasazuki S et al. IJC2002)
 - 噴門部でリスク上昇
- 果物と野菜摂取と胃がんリスク (Kobayashi M et al. IJC2002)
 - 最も低い摂取カテゴリで高いリスク

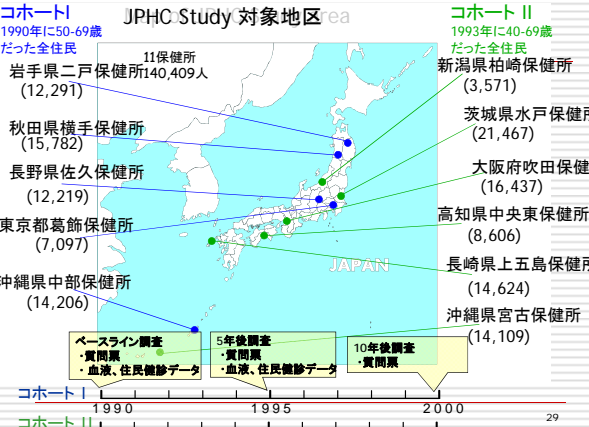
これまでにがんを中心に100本以上のpublication

日本における大豆、イソフラボン、乳がんリスクの関係

Journal of National Cancer Institute
vol.95 No.12, June 18, 2003

28

JPHC Study 対象地区



コホート I
1990年に50-69歳だった全住民
11保健所
岩手県二戸保健所(140,409人)
秋田県横手保健所(15,782)
長野県佐久保健所(12,219)
東京都葛飾保健所(7,097)
沖縄県中部保健所(14,206)

コホート II
1993年に40-69歳だった全住民
新潟県柏崎保健所(3,571)
茨城県水戸保健所(21,467)
大阪府吹田保健所(16,437)
高知県中央東保健所(8,606)
長崎県上五島保健所(14,624)
沖縄県宮古保健所(14,109)

ベースライン調査・質問票・血液、住民健診データ (1990年)
5年後調査・質問票・血液、住民健診データ (1995年)
10年後調査・質問票 (2000年)

29

対象者とデータ

- 厚生労働省多目的コホート研究コホートI地区対象者のうち、以下を除く21,852人の女性
 - 葛飾区在住者、1990年のアンケートに答えてない方、アンケートにがんの既往ありと答えた方、追跡期間中に外国人であることやはじめからいなかったことが判明した方
- 1990年の自記式アンケート
 - 喫煙、食生活(38項目)、身体活動、既往歴、職業、教育歴、性格、出産歴など
- がん罹患の把握
 - 研究班で設立したがん登録システム
 - 病院からの報告、県がん登録、人口動態統計死亡票を正式な手続きを経て利用
 - 1990年から1999年の間に発症した179人の乳がん罹患を把握
- 解析方法
 - アンケートから把握した大豆およびイソフラボン摂取量とその後乳がん罹患との関係を解析
 - 他の要因を調整したCox回帰で相対リスク(ハザード比)を推定

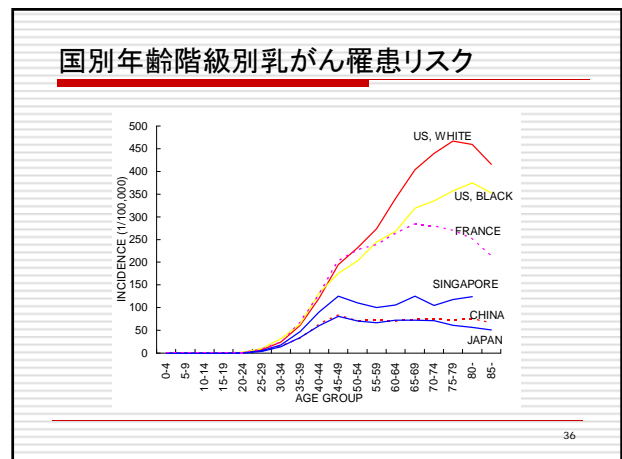
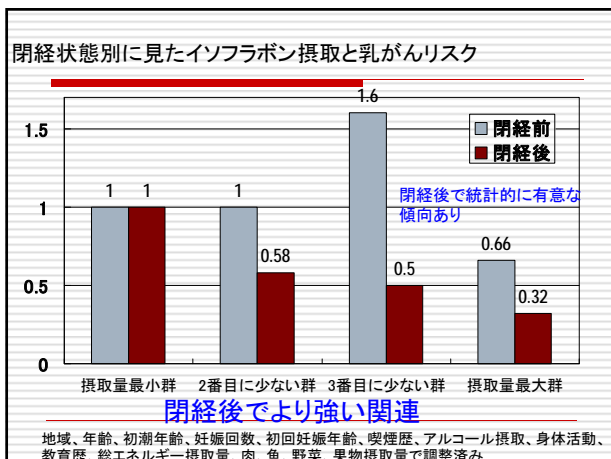
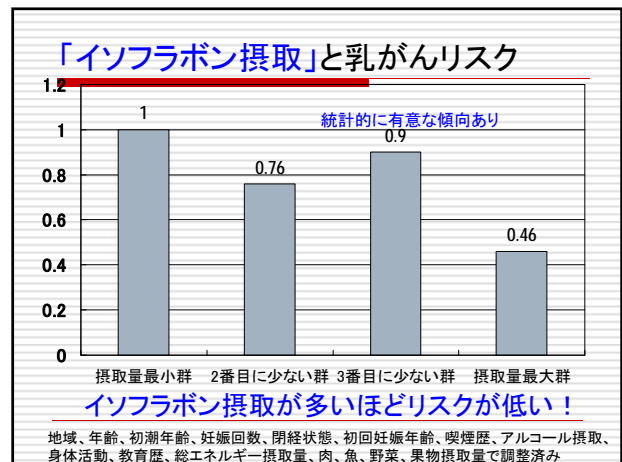
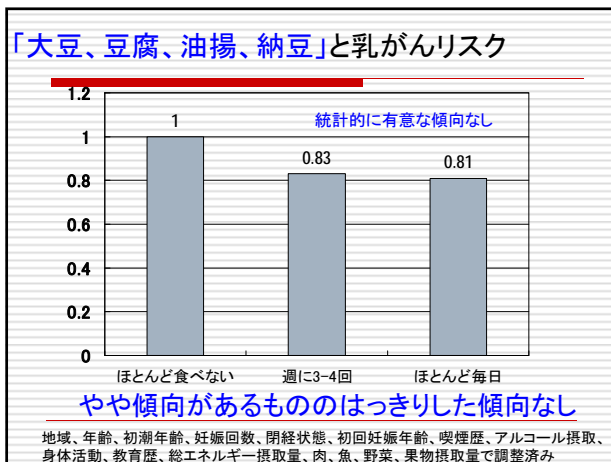
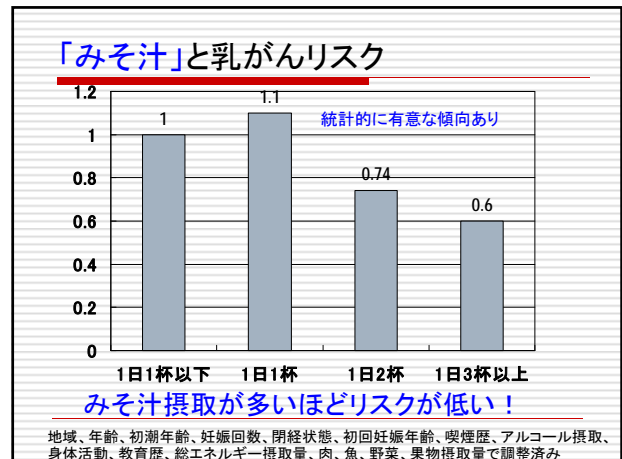
30

質問票で聞いた項目

みそ汁

とうふ 納豆 油揚げ

31



まとめ

- 乳がん罹患との間に関連が見られた
 - みそ汁/イソフラボン：統計的に有意
 - 大豆製品：有意でない
- 閉経状態によって異なる関連が見られた
 - 閉経後女性でははっきりとした関連
 - 閉経前女性では関連が見られなかった

37

毎食大豆食べれば、乳がん発生半減

大豆製品は乳がんの発生率を半減させる可能性がある。米国の乳がん発生率は、日本人の約2倍に達している。大豆製品を多く摂取する日本人は、乳がんの発生率が低いことが、過去の研究で示されている。最新の研究では、大豆製品を毎日食べることで、乳がんの発生率が約50%減少する可能性があることが示された。

大豆製品は、イソフラボンという植物性エストロゲンを含んでいる。イソフラボンは、体内のエストロゲンを模倣し、がん細胞の増殖を抑制する可能性がある。また、大豆製品は、抗酸化作用や抗炎症作用も持っている。これらの作用が、乳がんの発生率を低下させる可能性があると考えられている。

ただし、大豆製品を過剰に摂取することは、健康に悪影響を及ぼす可能性がある。適切な量を摂取することが大切である。

毎日新聞2003年6月18日朝刊一面

38

これで結論が出たといえるのか？

- 食事調査の結果はどのくらい信用できる？
 - バイオマーカーではどうなのか？
 - 食事にしても、バイオマーカーにしても1回だけの結果
- 大豆をたくさん食べた人と食べてない人でほかの因子も違うのではない？
 - 初経年齢、出産歴、他の食品などを”多変量解析”で調整
 - 多変量解析やればそれで十分？
 - 多変量解析に含めなかった他の因子は調整できない
- この研究でたまたまなのでは？

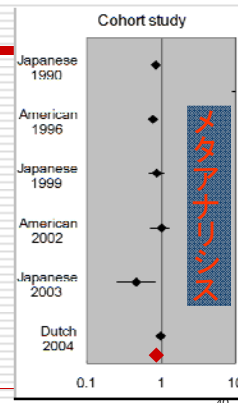
他のコホート研究ではどうなのか？

39

コホート研究

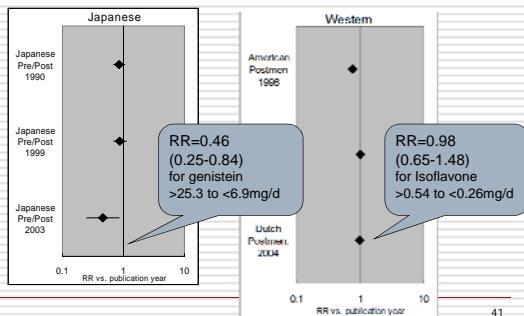
-出版年順-

- 4つのコホート研究
 - 大豆orイソフラボンの乳がん罹患or死亡に対する相対リスク
 - 2つがアメリカ人、2つが日本人についての結果
 - ほとんどの研究が閉経前後の女性を一緒にして解析



40

コホート研究の相対リスク -民族別-



41

これまでの研究のまとめと不一致の理由

- まとめ **観察研究の限界**
 - 最近のアジア人のデータでは逆相関
 - 欧米の研究では関連なし
- アジアの集団での過去の研究と現在の研究の結果の差異
 - 過去の研究は大豆摂取量の測定誤差がより大きく、摂取量のばらつきも少ない
 - 出版バイアス？
- アジア人と欧米人との結果の差異
 - 欧米人集団では大豆の摂取量もそのバラツキも小さい
 - 交絡要因がうまく調整できていない
 - リプロダクティブヒストリー
 - 他の食生活や生活習慣の欧米とアジアでの違い
 - 遺伝要因の違い

このあとコホート研究がいくつか出たが結論には至らず

42

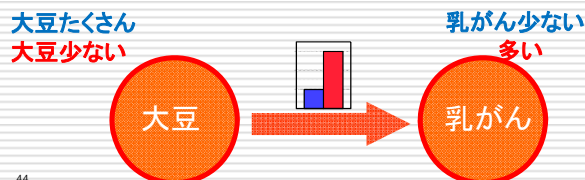
コホート研究、ケース・コントロール研究など観察研究の一番の問題点

交絡 confounding

43

コホート研究の結果

- 大豆をたくさん食べているグループに乳がんが少ない
たくさん食べてない人にも乳がんが多い
- だから、大豆を食べたほうがいい？

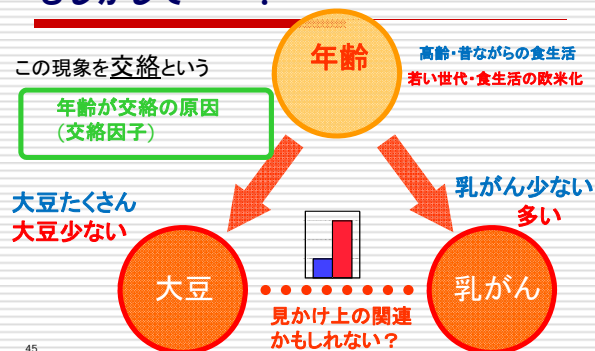


44

もしかして・・・!

この現象を交絡という

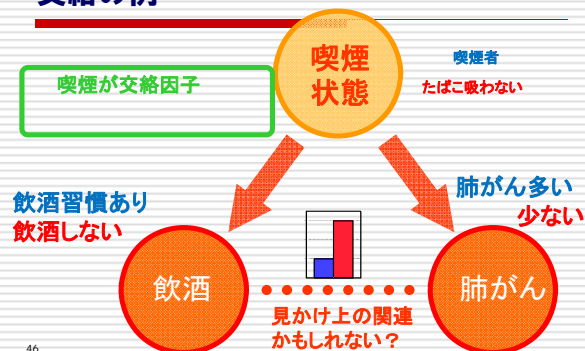
年齢が交絡の原因
(交絡因子)



45

交絡の例

喫煙が交絡因子



46

交絡とその対処法

- 交絡
 - 高齢者のほうが大豆をたくさん食べる
 - 高齢者のほうが乳がんが少ない
 - →大豆を食べるほうが乳がんが少ない
- 交絡因子で分けて調べる
 - 高齢者で大豆摂取と乳がんの関係
 - 若い人で大豆摂取と乳がんの関係
 - どちらでも大豆摂取多いほうで乳がん少ない
- ほかに交絡因子があるのでは？
 - 初潮年齢、出産歴、他の食品
 - 統計的に調整
- 全部は調べきれない・・・

47

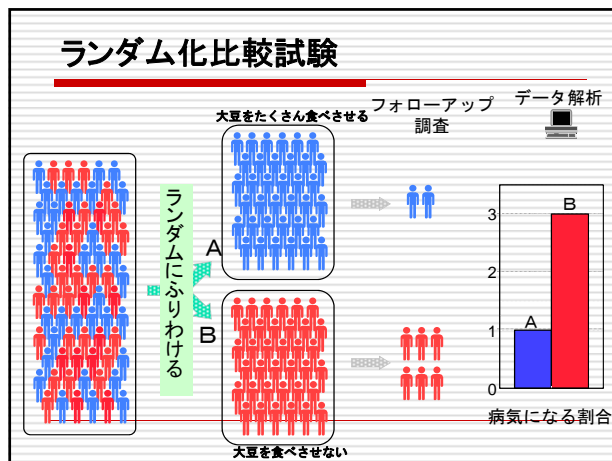
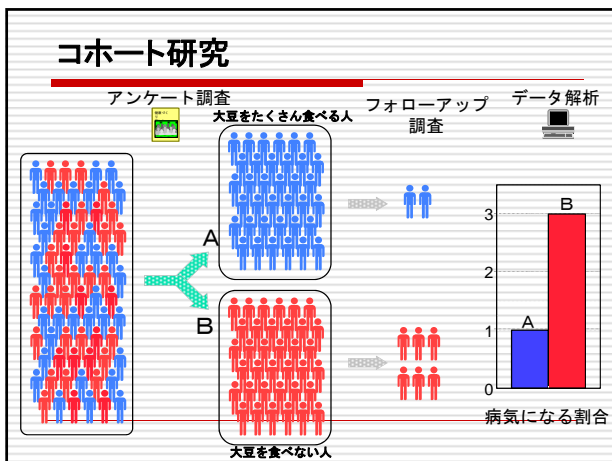
交絡が無いことを保証する唯一の手段 —ランダム化—

- 確率に基づいてランダムに介入方法を割り付ける
- 比較可能性が担保される
 - 同じ介入をしたとしたら、同じ結果になることが期待できる
 - 結果が異なれば、「それは介入方法が違うから」と言うことができる



48

(実際にはコンピュータを使います)



- ### RCTはそう簡単にやれない
- 介入の倫理性
 - 大豆を食べるなどはいえない
 - イソフラボン錠剤にはどう?
 - 研究の難しさ
 - ランダム化を理解してもらえないか
 - コンプライアンスをどう保つか
 - 参加者のインセンティブは?
 - お金も人も時間もかかるぞ
 - 数万人、10数年、十億以上かかる
 - 失敗するわけには行かない
 - なので、世界でもまだやられていません

原因を探る疫学研究のエビデンスレベル

エビデンスレベル	研究デザイン	実験か観察か	データ収集	単位	対象者数	期間	コスト
高い	ランダム化比較試験	実験	前向き	個人	1,000-100,000	10年	>10億円
↓	小さな実験研究	実験	前向き	個人	10-100	数年	数千円
	コホート研究	観察	前向き	個人	10,000-1,000,000	10年	10億円
	ケース・コントロール研究	観察	後ろ向き	個人	100-1000	1-3年	1億円
低い	エコロジカル研究	観察	断面研究	集団	<100集団	0	0
	タイムシリーズ	観察	断面研究	集団	一つの集団	0	0
	専門家の意見	観察	-	-	-	-	-

*メタアナリシスは用いる研究によってエビデンスレベルが異なる

- ### 病気の原因を調べる疫学研究
- 食事とがんの関係を調べるにはコホート研究が基本
 - がんのコホート研究の規模は最低数万人
 - 食事摂取量は妥当性の検証された食物摂取頻度調査票 (Food Frequency Questionnaire) を利用
 - 栄養素の計算には食品成分表を利用、新しい栄養素については成分表を作成する必要あり
 - 血漿や尿などのバイオマーカーがあるほうがよい
 - がん登録など疾患把握システムの整備
 - これからのコホート研究
 - がんの罹患予測モデル確立
 - 遺伝子と環境の交互作用
 - 50万人以上
 - 化学予防にはランダム化比較試験が必要

