

Japan Public Health Center-based prospective Study



多目的コホート研究の成果

2010年11月

(独)国立がん研究センター がん研究開発費による 多目的コホート研究事務局

(独) 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

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

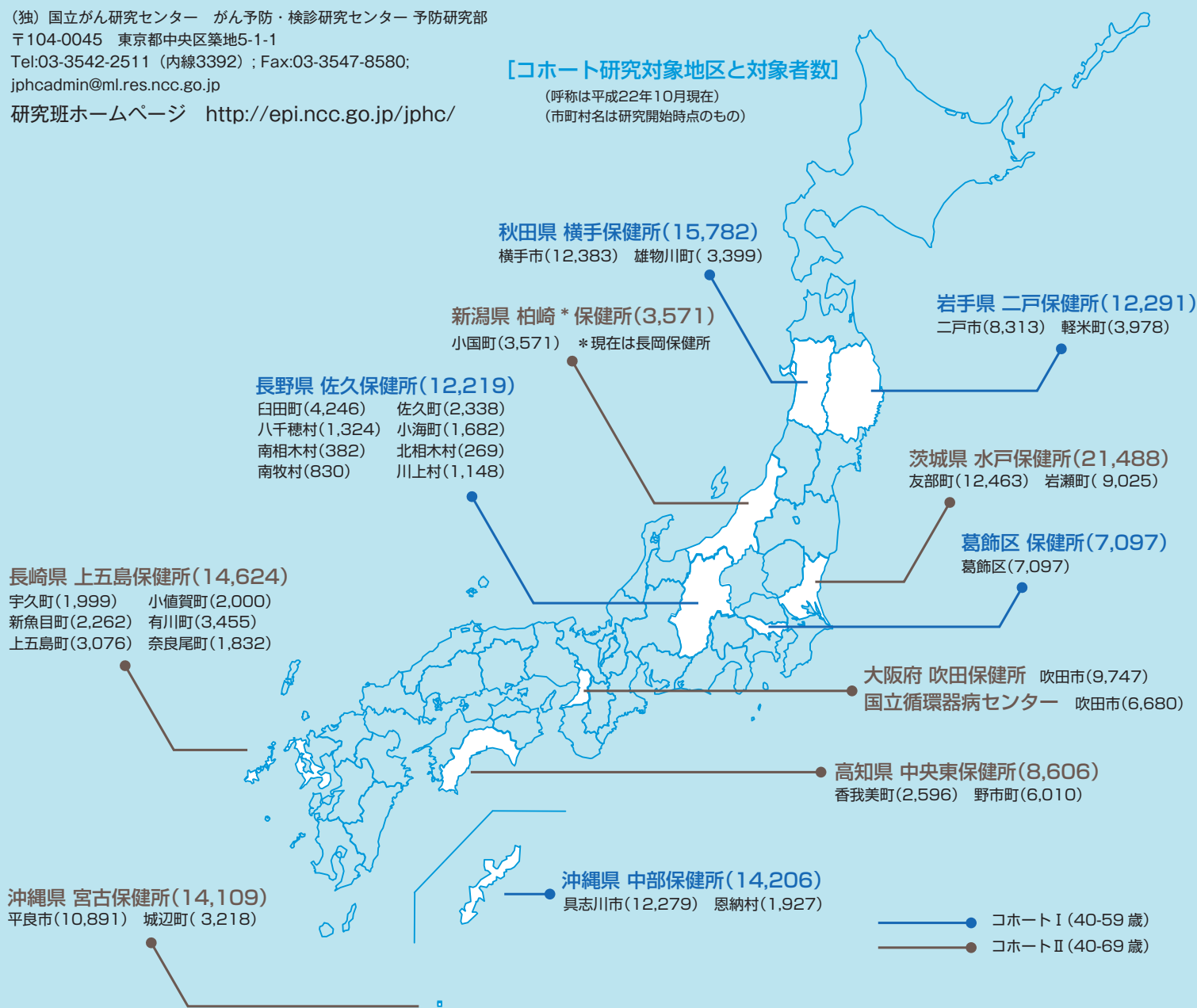
Tel:03-3542-2511 (内線3392) ; Fax:03-3547-8580;

jphcadmin@ml.res.ncc.go.jp

研究班ホームページ <http://epi.ncc.go.jp/jphc/>

【コホート研究対象地区と対象者数】

(呼称は平成22年10月現在)
(市町村名は研究開始時点のもの)



独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費による（2009年度までは厚生労働省がん研究助成金による）多目的コホート研究は1990年に始まった大規模疫学研究で、2010年現在も追跡調査が続いています。日本人に適した予防医学実践のための科学的根拠の材料となるエビデンス作りのために実施されています。

はじめに

研究の背景

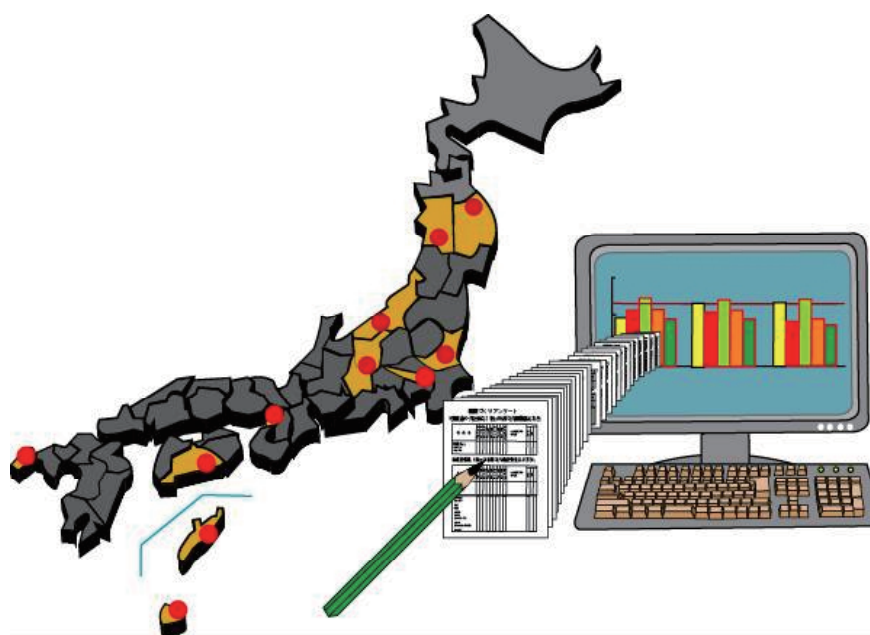
授かった寿命よりも早く死なないためには、病気になることが肝心です。たとえ命は落とさなくても、病苦をかかえて生きるのは辛いものです。

日本では、医療といえどもっばら病気になってから治すことを考えがちですが、社会が高齢化すればするほど、むしろ予防医学に力点を置いた医療政策を講じて行く必要が生じます。しかしながら、その根拠となる疫学研究結果が十分にあるとは、現在のところまだ言えません。

研究の目的

日本人の様々な生活習慣と、生活の質の低下や平均寿命前の死亡の原因となる疾病の発生の関連を、実際に特定の集団を観察したデータを基に検証します。

生活習慣などの調査項目には、喫煙、飲酒、体格、食事・栄養と運動習慣の他、医療的・社会的・経済的な状況や、女性に特有の生理や出産などの状況を反映する項目等が含まれます。



生活の質の低下や平均寿命前の死亡の原因となる疾病には、がん、脳卒中、心臓病、2型糖尿病を始め、白内障・歯周病などの疾患、うつ病やその帰結として特に中年男性での増加が社会問題となっている自殺も含まれると考え、対象疾患と捉えています。

さまざまな病気について考える研究なので、「多目的」と名付けられているのです。

この研究は、 誰を対象にどのような方法で 行われているのか

◇対象（コホート）

コホートとは、研究用語で、年齢や居住地などある一定の条件を満たす特定の集団を指します。多目的コホート研究の対象は、2つのコホー

トから成ります。

・コホートⅠ：1990年に40歳以上60歳未満で、次の保健所（呼称は2011年現在）の管轄区域にお住まいであった方：岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部、東京都葛飾区（このうち葛飾区については、住民健診等を受けた一部住民の方を対象とし、他地域については住民全員が対象です）。

・コホートⅡ：1993年に40歳以上70歳未満であった、次の保健所の管轄区域にお住まいであった方：茨城県水戸、新潟県長岡、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古、大阪府吹田および国立循環器病研究センター（このうち吹田と国立循環器病研究センターについては、健診等を受けた一部住民の方を対象とし、他地域については住民全員が対象です）。

◇もとになるデータ

・ベースライン調査：研究を開始時に、生活習慣に関するアンケート調査を行いました。その中には、44項目の食品についてどれくらい食べているかを調べる調査（食物摂取頻度調査）も含まれていました。また、一部の方からは、健診などの機会を利用して、その結果を血液とともに提供していただきました。

・5年後調査：研究開始から5年後に、再び生活習慣に関するアンケート調査を行いました。その中には、さらに詳しい138項目の食物摂取頻度調査と、5年間にかかった病気についての質問も含まれていました。また、一部の方からは、やはり健診などの機会を利用して、その結果を

血液とともに提供していただきました。

・10年後調査：研究開始から10年後に、再々度5年後とほぼ同じ内容のアンケート調査を行いました。

・15年後調査：健康状況についての簡単な郵送のアンケート調査を行いました。

また、糖尿病、歯科、眼科、骨折などの研究を目的とするチームによる独自の調査も、地域ごとに随時行われています。

この研究のもとになっているデータ、すなわち対象者の皆様にご提供いただいたデータとしては、調査結果（1次データ）、アンケートへの回答から推定した各栄養素摂取量など（2次データ）、一部の方の健診

データや保存血液から得られた生活習慣関連の生化学データが主なものになります。

◇追跡データ

研究を目的として、住所の異動、死亡と死因、がん・脳卒中・心筋梗塞の診断について、追跡調査をしています。追跡期間は、研究開始から30年を予定しています。

アンケート回答率など

ベースライン調査でのアンケート回答率は8割以上、5年度と10年後の調査でも7割以上でした。回答率の高さは、このコホート研究から実った成果の科学的な信頼性をより確かなものにします。

調査結果

コホート対象者合計：140,203人中						
収集データ	ベースライン調査		5年後調査		10年後調査	
	人数	回答率	人数	回答率	人数	回答率
アンケート	113,461	81%	103,769	74%	99,531	71%
	いずれかに回答：129,845人(90%)、全てに回答：77,506人(50%)					
血液検体	48,999	35%	34,805	25%		
	どちらかに提供：60,379人(43%)、どちらにも提供：23,425人(17%)					
健診結果	48,169	34%	33,301	24%		
	どちらかに提供：58,474人(42%)、どちらにも提供：22,996人(16%)					

これまでの追跡調査の結果

1990年から2008年までの間に、多目的コホートにご参加いただいた方のうち、17,932人の死亡が確認されました。死因の内訳は、がん39%、心疾患13%、脳血管疾患11%、その他37%でした。また、2009年までの間に、14,782人のがん、5,492人の脳卒中、1094人の心筋梗塞が登録されています。

研究結果の受け止め方について

多目的コホート研究の長所として、ほぼそのまま日本人に研究結果を応用できるような地域住民を対象に行われ、統計学的に十分な調査規模であり、データの妥当性についても検証され、専門家によってきめ細かく検討されているという点などがあげられます。

また、当然のことですが、プライバシー保護などの観点からは、倫理審査委員会などの審査を受けています。研究成果は、まず世界的に評価の定まった医学誌に投稿し、科学的な審査を経て発表された時点で、皆さんにご紹介しています。

科学的な考え方という点では質の高い研究ですが、それでも、ある特定の集団・期間の調査から得られた限られた情報に基づく1つの結果にすぎません。すぐに予防につながるかと言えば、必ずしもそうではなく、むしろ、「このような可能性がある」ことを示し、今後の研究につなげる段階のものであります。

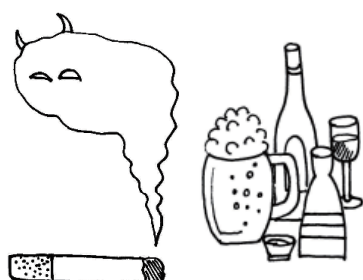
したがって、多目的コホート研究の結果は、必ずしも他のコホート研究の結果と一致しない場合もあります。またデータが不足しているために条件付の結果であったり、観察期間や対象の取り方によって結果が変わってしまったりする可能性があります。

疫学研究では、大勢を対象に、グループの傾向の差をとらえます。その結果はいわば最大公約数のようなものです。個人個人で応用なさる場合には、リスク要因はもちろん、性別、年齢、ライフステージなどそれぞれの背景に応じて上手にアレンジしていただく必要があります。特に、現在何らかの病気にかかっている場合には、食事や運動の管理は命に関わる重要なことですので、まずは主治医にご相談ください。

喫煙・飲酒

喫煙と飲酒は、特に健康への影響が強い生活習慣です。また、調査時点での喫煙習慣を見ると、対象集団の男性の喫煙率・飲酒率が高く、逆に女性の喫煙率・飲酒率が低いことがわかります。

地域や年齢層による差はあります

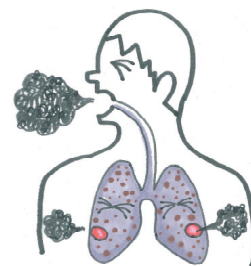


が、男性でたばこを吸っている方が50%、吸っていたが止めたという方が25%、吸ったことがないという方が25%程度でした。一方、女性では、吸ったことがないという方が90%以上を占めました。

また、飲酒については、男性でほとんど飲まないという方が20%に対し毎日飲む方が30%でした。アンケート調査の一週間に飲む量と回数をもとに、1日当たりの飲酒量を計算すると、男性の約半分が1合以上でした。一方、女性ではほとんど飲まないという方が70%以上に対し、毎日飲む方は5%未満でした。

◇たばこの影響

たばこを吸うグループでは、吸わないグループよりも、追跡期間中の死亡やがん・脳卒中・心筋梗塞などになる危険度（リスク）が、はっき



りと高くなりました。

男性では、死亡（日本人の平均寿命前の死亡ということになります）リスクは1.7倍、がん死亡リスクは1.7倍でした。喫煙によるがん全体の発生リスク（男性）1.6倍、（女性）1.5倍、食道がん（男性）3.7倍、胃がん（男性）1.7倍、膵がん（男性）1.8倍、肺がん（男性）4.5倍、（女性）4.2倍で扁平上皮タイプに限ると10倍以上になりました。大腸がん（男性）1.4倍、脳卒中（男性）1.3倍、（女性）2.0倍、心筋梗塞を代表とする虚血性心疾患（男性）2.9倍、（女性）3.0

倍でした。その他、喫煙者で2型糖尿病、歯を喪失するリスクが高いこと、膀胱がんについてもリスクが高くなる傾向が示されました。

また、喫煙本数の特に多い男性で自殺のリスクが高いこと、本数が増えるほど糖尿病のリスクが高くなることがわかりました。

女性でも、喫煙習慣には男性と同様か、病気によってはそれ以上のリスクがありました。

◇受動喫煙の影響

さらに、女性については、自分は吸わないけれども職場や家庭で受動喫煙があるという方が多くいます。自分はたばこを吸わなくても夫が吸っているという女性では、夫婦がどちらも吸わない女性と比べて、肺の腺がん発生リスクが2.0倍でした。

また、自分も吸わないし受動喫煙もないという女性に比べて、たばこを吸う女性の乳がん発生リスクは1.9倍で、閉経前の女性に限ると3.9倍とさらに高くなりました。たばこを吸わない閉経前の女性の中では、受動喫煙のあるグループで、ないグループに比べ、乳がんリスクが2.6倍高いことがわかりました。

◇禁煙でどのくらいがんが防げる？

喫煙習慣でがん全体のリスクが男性1.6倍、女性1.5倍高いという結果から、日本人全体で、禁煙すれば予防できるがんはどれくらいあるのかを推定すると、毎年男性で全体の約3割に当たる8万人分、女性で8000人分になります。もっとも、がんの場合は、喫煙者が吸わない人と同じリスクになるには、相当長い(約20年)禁煙期間が必要になりますが、その間、がんのリスクは少しずつ下がるでしょう。



日本酒1合(180ml)はおよそエタノール23g、焼酎(25度)0.6合、ビール大瓶(633ml)、ワイングラス(100ml)2杯、ウイスキーダブル(60ml)1杯に相当します。

これに対し、脳卒中や心筋梗塞のリスクは、禁煙したら比較的すぐには下がるようです。

◇お酒の影響

飲酒については、男性で、飲まないグループに比べ、1日当たり日本酒換算で1合未満のむというグループで死亡リスクが36%低くなりましたが、それよりも量が増えると死亡のリスクが高くなりました。1日当たり3合以上飲むグループの死亡リスクは1.3倍、がん死亡リスクは1.6倍でした。

一方、時々飲むグループに比べ、1日当たり3合以上飲むグループの「飲酒関連がん」発生リスクは6.1倍、がん全体のリスクは1.6倍、食道がんのリスクは1.5倍でしたが、さらに喫煙習慣別に調べると、飲酒でがん全体のリスクが高くなっているのは喫煙男性に限られました。また、大量飲酒によって、大腸がんのリスクは2.1倍、脳卒中のリスクは2.1倍、乳がん(女性)のリスクは1.8倍になりました。一方、リンパ系腫瘍のリスクは0.6倍、脳梗塞リスクは0.2倍と、飲酒で低くなりました。急性心筋梗塞のリスクは、飲むと顔が赤くなる人でも、赤くならずたくさん飲める人でも、飲酒量が増えるほど低くなるという結果でした。また、2型糖尿病のリスクは、やせている男性に限って飲酒の影響を受ける(1日当たり3合以上で2.9倍)ことがわかりました。

◇お酒は飲み方にも気をつけて

女性に関しては、よく飲む人が非常に少なく、飲酒の影響を調べるのが難しかったのですが、よく飲む人には男性と同様の注意が必要と考えられます。女性の方が体質的に男性よりも飲酒の影響を受けやすいので、より少ない量で病気のリスクが上がり始めるということを示す研究結果もあります。

ところで、同じ酒飲みといっても、少しずつ家で晩酌するタイプや、宴会のように盛り上がってたくさん飲むタイプがあります。そこで、同じ飲酒量でも週に何日飲んでいるかで死亡リスクが変わるのか調べてみました。すると、かなりの量を飲んでも週に4日までならば死亡リスクは変わりませんでした。5日から毎日では飲酒量が増えるにつれて死亡リスクが高くなるという結果でした。

ただし、度を越した飲酒量では、週に何日でも死亡リスクは高くなります。総合的な健康を考えた場合には、毎日飲む人は1日当たり1合を超えないように、たくさん飲む人は飲酒の機会を週に4日までに抑えるように、気をつけることが大切です。もちろん現在飲まない人が無理をして飲む必要はまったくありません。

体形と 身体活動

◇体形と死亡

やせている人も太っている人も、標準体形の人より死亡リスクが高くなります。

多目的コホートでは、肥満指数(BMI) 30以上の肥満グループの死亡リスクは、23-24.9のグループに比べ男女とも約2倍でした。

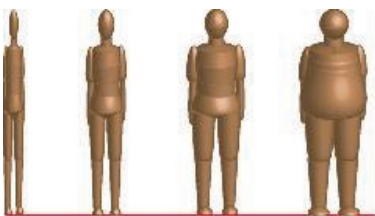
一方、やせに関しても、男性ではBMIが22.9以下からリスクが上昇しはじめ、19-22.9で1.6倍でした。19未満の最もやせているグループでは男女とも約2倍でした。

肥満は欧米型の病気の重要なリスク要因ですが、日本人男性では人口に占める肥満の分布が異なり、肥満よりはむしろやせているためにリスクが高くなったグループの比重が大きかったことがわかりました。

$$\text{肥満指数 (BMI)} = \frac{\text{体重 (kg)}}{[\text{身長 (m)}]^2}$$

◇体形とがん

多目的コホートの男性では、やせていても太っていても、標準体形の人よりがんリスクが高くなりました。BMIが21-29の範囲では、がんリスクに差がありませんでしたが、BMIが19未満のグループのがんリス



クは、BMIが23-24.9のグループの1.3倍でした。一方、女性では、太っていてもやせていても、その後のがん全体の発生率には特に違いがみられませんでしたが、大腸がんについては、男性で、太っていると、標準体形の人よりリスクが高くなりました。BMIが27-29.9のグループの大腸がんリスクは、BMIが25未満のグループの1.4倍でした。女性ではBMIとは関連がないという結果でした。また男女とも、身長は大腸がんのリスクに関与しないという結果でした。胆道がんリスクについては、全体ではBMIとの関連が見られませんでした。肝外胆管がんに限ると、よりBMIの高いグループでリスクが高くなるという関連が見られました。膵がんのリスクについては、男性の喫煙者グループ、または糖尿病歴のあるグループでは、BMIが低くなると高くなりました。乳がんリスクについては、閉経後の女性でBMIの値が大きいほど高くなりました(30以上では19未満の2.3倍)が、閉経前の女性では関連がみられませんでした。また、閉経の前後に関わらず、身長の高い女性ほど乳がんになりやすいという結果でした。前立腺がんのリスクについては、太っている人や背の高い人でも、標準体形の人よりも高くなることはありませんでした。一方、腎がんリスクは、男性でやせと肥満の両方で高くなりました。

◇体形と循環器疾患・その他

循環器疾患については、女性ではBMIが高いグループで脳卒中のリスクが高くなりました。また、男性では、BMIが30以上で虚血性心疾患リスクが高い(1.8倍)ことがわかりました。一方、女性では、逆

に、BMI19未満のやせているグループで、虚血性心疾患のうち発症後1時間以内の急性死のリスクが高いようでした。また、肥満により、老人性白内障のリスクが上昇しました。2型糖尿病のリスクは太っているほど高くなり、BMIが1上がるごとに17%ずつ高くなりました。

◇体重変化の影響

この他、多目的コホート研究では、さまざまな時期の体重変化による死亡、糖尿病、脳卒中などのリスクについても検討しています。

20歳からの体重変化では、20歳から体重が5kg以上減少したグループで死亡率の増加がみられ、特に男性で総死亡、がん、循環器疾患死亡リスクが増加していました。また、もともとやせていた(BMI21.7未満)男性で体重が10kg以上増加したグループの虚血性心疾患発症リスクは、±5kgまでの約2倍でした。糖尿病のリスクも、体重が5kg以上増加したグループで上昇しました。

中年期の体重の増減については、5年間に体重が5kg以上減少または増加した群で死亡率の増加がみられました。脳卒中のリスクについては女性で10%以上増加した場合に、糖尿病のリスクについては女性で体重が5kg以上増加した場合に上昇していました。



◇身体活動量

普段の1日の身体活動量の合計を

アンケート調査から算出し、死亡やがんリスクとの関連を調べました。すると、身体活動量の最大群で、死亡、がん死亡、循環器死亡のリスクが低くなりました。がんリスクについても男女で15%程度の低下がみられ、部位別には、胃がん（女性）、肝がん（男性）、膵がん（男性）、大腸がん（男性）でリスクが3.0%以上低く抑えられていました。

食物・飲料・栄養

◇野菜・果物

野菜・果物に含まれる成分の酸化作用などにより、高摂取群でのがん予防効果が期待されます。これまでに、野菜・果物摂取と全がん、食道がん、胃がん、大腸がん、肝がん、前立腺がん、循環器疾患、老人性白内障について検証しました。

胃がんについては、野菜や果物が非常に不足しているとリスクが上がるということがわかりましたが、量が多いほど効果が高まるという結果ではありませんでした。食道がんについてもリスクが下がる傾向がみられました。全がん、肺がん、大腸がん、前立腺がんについては、男女とも野菜・果物との関連は見られませんでした。

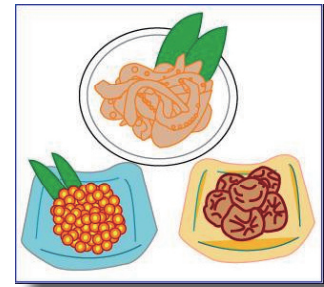
肝がんについては、野菜ではリスクが下がる傾向がみられた反面、果

物でリスクが上昇する傾向がみられました。

一方、循環器疾患については、果物、特にかんきつ類の摂取が多い人でリスクが低いことがわかりました。野菜との関連は見られませんでした。

野菜に多く含まれる成分についてみると、 α カロテンと β カロテンには肝がんリスクを下げる傾向がみられました。ビタミンCの摂取量を計算して、老人性白内障のリスクを比べると、男女とも、最もビタミンCをよく取っているグループでリスクが約3割低下しましたが、一方で肝がんのリスクが上昇する傾向がみられました。

食物繊維と大腸がんとの関連を検討しました。食物繊維の摂取量については、女性で、5つに分けた最少グループをさらに3つに細かく分けると、その最低グループ（食物繊維が極端に不足している場合）では大腸がんリスクが高いことがわかりました。食物繊維摂取と関連し、便秘によって、大腸がんリスクが高くなるという長年の仮説があります。多目的コホートでは、便通が週2-3回しかなくても、毎日ある人と比べて大腸、結腸、あるいは直腸がんのリスクが高くなることはありませんでした。また、普段の便の状態が、大腸がんリスクと関係しているのではないかという仮説もありますが、はっきりした関連を見ることはできませんでした。



ビタミンB群では、男性でB-6の摂取量が最も少ないグループで大腸がんリスク高いことがわかりました。さらに、飲酒量の多少で分けて検討すると、よく飲む（週に150g以上）グループではB-6摂取が多いほど大腸がんリスクが下がる傾向が見られました。その他に、ビタミンB群が心筋梗塞を予防する傾向がみられました。

◇塩分・塩蔵食品・ミネラル

塩分は高血圧のリスク要因です。また、塩蔵食品を取りすぎると、胃粘膜が傷つくなど、がんになりやすいと考えられます。食塩摂取量や塩分濃度の高い食品（味噌汁、つけもの、たらこ・いくらなど塩蔵魚卵、目ざし・塩鮭など塩蔵魚、塩辛・練りうになどその他の塩蔵魚介類）と、全がん、循環器疾患、胃がんリスクの関連を検討しました。

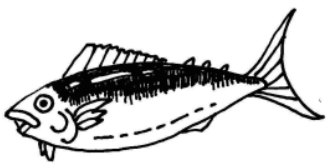
男性では食塩、塩分濃度の高い食品のいずれについても、多いグループで胃がんリスクが高いことがわかりました。また、塩分濃度が非常に高い塩蔵魚卵と塩辛・練りウニなどでは、男女ともに、強い影響（「ほとんど食べない」に比べ「ほとんど毎日」の胃がんリスクが約3倍高い）が見られました。

全がんのリスクが塩分濃度の高い食品で高くなった一方、循環器疾患のリスクは塩分（ナトリウム）で高くなっていました。

マグネシウム摂取量の多い男性で



は結腸がんのリスクが低くなりました。一方、糖尿病については影響がみられませんでした。

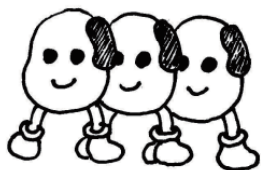


◇魚・n-3系多価不飽和脂肪酸 (EPA・DHA)

魚に含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸 (EPA・DHA) には、健康に良い効果が期待されます。これまでに、魚・n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取と大腸がんリスク、心筋梗塞を代表とする虚血性心疾患のリスクおよび自殺のリスクの関連を調べました。

その結果、男女とも、大腸がんリスクに差は見られず、また、結腸・直腸の部位別に見ても、リスクは変わりませんでした。

一方、心筋梗塞と診断されるリスクは、魚をよく食べる人ほど低くなる傾向が見られ (週8回相当で約6割低下)、すでに欧米の研究で明らかかな魚とEPA・DHAの心筋梗塞予防効果を、もっと魚をよく食べる日本人でも確認しました。こうした成分はうつ病など精神的なダメージを予防するとされていますが、全体としては自殺リスクとの関連は見られませんでした。



◇大豆・イソフラボン

日本人は、体内のエストロゲンの働きなどに影響するイソフラボン類 (大豆製品に多く含まれる) の摂取量が多く、そのために、乳がんや

前立腺がんなどのホルモン関連がんの発生率が、世界的に低いのではないかとされています。そこで、大豆製品 (豆腐、油揚げ、納豆など)、みそ汁、そして、アンケートから推定したイソフラボン摂取と乳がんや、前立腺がんなどとの関連を検討しました。

乳がんについては、全体的には関連がみられませんでした。みそ汁とイソフラボンでは、よく取るグループで乳がんリスクが低いことがわかりました。特に、閉経後女性ではイソフラボンの摂取量が多いほど乳がんリスクが低くなりました (最大群では7割の低下)。

一方、前立腺がんでは、イソフラボン類の摂取は限局がんに予防的なのに対し、みそ汁の摂取が進行がんのリスクを上げるといふ、複雑な結果でした。その傾向は、61才以上の男性で特に強くなりました。肝がんでは、男性では関連がみられませんでした。女性ではイソフラボン摂取量の最も多いグループでリスクが3倍以上になりました。大腸がんと肺がんについては影響がみられませんでした。

その他の疾患との関連では、心筋梗塞と脳梗塞のリスクは、女性、特に閉経後の女性で、イソフラボン摂取量が多いグループで低く抑えられました。その他、結腸がん (男性) や糖尿病 (女性で肥満指数の高い場合) のリスクは低くなる傾向がみられました。糖尿病については、特に影響がみられませんでした。



◇乳製品・カルシウム

乳製品やカルシウムも、健康への影響が注目されています。これまでに、前立腺がん、大腸がん、糖尿病、脳卒中、虚血性心疾患や腰椎骨折との関連を調べました。乳製品をよく取る人では糖尿病 (女性) と脳卒中のリスクが低くなる一方、前立腺がんのリスクは高くなりました。カルシウムでは、大腸がん (男性) と脳卒中、腰椎骨折のリスクが低くなる一方、前立腺がんのリスクはやはり高くなる傾向がみられました。



◇コレステロール・脂質

よく言われるように、男女とも、血清コレステロールの値が高いと、急性心筋梗塞のリスクが高いことが確認されました。しかしながら、卵について調べると、よく食べる人でも、急性心筋梗塞のリスクは高くありませんでした。

健診データの血清総コレステロール値が低いと、全がん (男性)、肝がん、胃がん (男性) のリスクが上昇しました。



◇緑茶・コーヒー

緑茶やコーヒーの成分には、がん予防効果が期待されるものがあります。これまでに、緑茶やコーヒー摂取と胃がん、大腸がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、乳がん、子宮体がん、糖尿病のリスクの関連を検討しました。

その結果、緑茶をよく飲む女性で、胃がん、特に胃の下部のがんのリスクが下がることが示されました。胃の上部のがんは、熱い飲食物がリスクになるので、緑茶の効果が打ち消されたのかもしれませんが。ただし、男性では、はっきりとした効果はみられませんでしたが。緑茶をよく飲む人にはたばこを吸う人や塩分が高くなる人が多く、その影響が残ったのかもしれませんが。前立腺がんのうち進行性がんでは緑茶を1日5杯以上飲むグループでリスクが約50%低下しましたが、限局性がんでは関連が見られませんでした。肝がん、大腸がん、乳がん、子宮体がん、前立腺がん全体、膀胱がんのリスクは、緑茶摂取によって低下するという関連はありませんでした。

コーヒーについては、ほとんど飲まない群に比べ、飲む回数が多くなるほど肝がんリスクが下がりました(毎日飲む群で5割、1日5杯以上の最大群で7割以上低い)。肝炎ウイルス感染者に限っても同様の結果



でした。また、大腸がんリスクは全体では変わりませんでした。女性でコーヒーをよく飲むグループほど結腸がんリスクが低くなる傾向が見られました。男性では、飲酒や喫煙習慣のある人が多いのでその影響が残ってしまったのかもしれませんが。膵がんリスクは男性でよく飲む群ほどリスクが低くなる傾向が見られ、これまでの報告とはむしろ反対の結果となりました。糖尿病のリスクは女性で下がり、男性でも下がる傾向

がみられました。膀胱がんについては、全体的には影響がみられませんが、喫煙者あるいは過去に喫煙していたグループでリスクの上昇がみられました。

緑茶もコーヒーも、好きではない人に無理に進めるほどのがん予防効果の科学的根拠が揃っているとは言いきれません。ただし、緑茶については胃がん予防効果、コーヒーについては、糖尿病、肝がんを含む慢性肝疾患や大腸がんなどに対する予防効果を示す知見が、他のコホート研究や総合的な統合解析研究などからも増えています。今後、どの成分がどのように作用するのかというメカニズムを詳しく解明し、無作為化比較試験に基づく検証を進める必要があります。

女性の生理・ 出産関連要因 など



◇女性関連要因と乳がん

乳がんについては、閉経前女性で、初潮年齢が高くなるほどリスクが低くなりました。閉経後女性では、初潮年齢との関連がみられませんでした。自然に閉経を迎えた女性の閉経年齢については、遅いグループで乳がんリスクが高くなりました。

出産したことがないグループの乳がんリスクは、出産したことがあるグループに比べ、乳がんリスクが高

くなりました。出産回数については、閉経前・後とも、回数の多いグループで低く抑えられていました。

閉経後女性では、初産年齢が高くなるほど乳がんリスクが高くなりました。閉経前女性では、関連がみられませんでした。ベースライン調査時点で女性ホルモン剤を避妊や月経困難、閉経期などに服用しているグループとしていないグループで乳がんリスクを比べましたが、差はみられませんでした。出産した方が母乳を与えたかどうかでも乳がんリスクを比べましたが、差はみられませんでした。

直系の親族に乳がんになった方がいらっしゃる場合や、女性に特有の生理・生殖要因について乳がんリスクが高いグループに入る方に対しては、特に、乳がん検診の定期的な受診が勧められます。

◇その他のがん

肺がんについては、初経から閉経までの期間が長いグループで、短いグループよりもリスクが高くなりました。また、人工的に閉経しホルモン剤を使用した場合に、自然閉経でホルモン剤を使用していない人に比べ肺がんの発生率が高くなることが示されました。肺がん細胞中に、エストロゲン受容体があることがわかっていますが、メカニズムについては、今後のさらなる解明が必要です。

胃がんについては、初経年齢の遅い人(15歳以上)と比較して、初経年齢の早い人(12歳以下)でリスクが0.65倍と低下していました。その他の女性関連要因との関連はみられませんでした。

大腸がんについては、初産年齢の低い人(22歳以下)と比較して、初

産年齢の高い人（30歳以上）で、結腸がんにかかるリスクが低下する傾向がみられました。その他の女性関連要因との関連はみられませんでした。

社会的な要因



学歴、職業、家族構成、性格などの社会的な要因と、がんや循環器疾患との関わりについて調べました。

教育歴によって、医療サービスの利用に格差が生じることから、病気になったり病気で死亡したりするリスクとなるのではないかと考えられています。がんについては罹患・死亡のどちらも差がみられませんでした。これに対し、全死因による死亡、すなわち寿命前の何らかの原因による死亡リスクが「初等教育」グループで高いことがわかりました。循環器系疾患については、罹患リスクに差は見られませんでした。死亡リスクは「初等教育」グループで「高等教育」グループより高いという結果でした。「初等教育」グループでは全死因の死亡リスクが22%、循環器系疾患による死亡リスクが44%上昇していました。

脳卒中リスクについては、教育歴の低い群と高い群はともにリスクが

高くなっていました。ただし、家庭内において2つ以上の役割を持つ高学歴女性では全脳卒中発症リスクの増加がみられませんでした。

身体機能障害のうち屋内生活に介助が必要な人の割合についてみると、教育歴の低いグループほどリスクが高くなっていました。社会的背景に留意した健康教育プログラムなどの提供、脳卒中治療・身体的機能回復時期における治療・リハビリ・社会的な支えなどへのアクセスを保障する対策などが必要と考えられます。

社会的な支え（心身を支え安心させてくれる周囲の家族、友人、同僚などの存在）の少ない人では、多い人に比べて脳卒中の死亡リスクが高いことがわかりました。この関連は特に男性でははっきりと見られました。脳卒中の発症リスクとの関連はみられませんでした。社会的な支えに飲酒の影響を加味した場合には、1日当たり日本酒にして2合未満の少量～中等量の飲酒の場合で脳卒中のリスクが低下しましたが、2合以上になると社会的な支えの多少に関わらず脳卒中の発症リスクが増加する傾向となりました。また、メタボリックシンドロームについては、社会的な支えが少ない男性で多い男性に比べリスクが低くなりました。

家族構成の影響については、夫婦に加えて子どもや親と暮らしている女性では、虚血性心疾患発症リスクが高くなりました。日本では、高齢化や女性の社会進出が急速に進み、家庭内での女性の役割はますます複雑化しているという背景が考えられます。

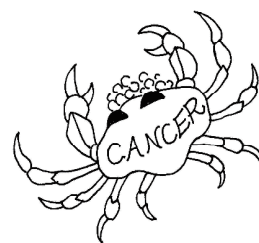
日常のストレスが「少ない」グループと比べて、「普通」あるいは「多い」グループでは糖尿病発症のリス

クが高くなる傾向が、特に男性で明らかにみられました。

性格については、女性では、欧米の先行研究と同様に、「タイプA行動パターン」(せっかち、怒りっぽい、競争心が強い、積極的などの行動パターン)を持つほど、虚血性心疾患発症リスクが上昇する傾向が見られました。男性では逆に「タイプB行動パターン」が虚血性心疾患発症リスクの上昇と関係していました。日本ではタイプA行動パターンを持つ男性は会社の仲間などとお酒を飲みに行くことでストレスを発散している一方で、タイプB行動パターンを持つ男性はストレスを内にためこみ、虚血性心疾患リスクを上昇させている可能性があります。

生活を楽しんでいる意識が高いと、男性では循環器疾患の発症、死亡のリスクが低くなりました。この傾向は女性では認められず、ストレス源に対する対処の方法や、自覚されたストレスが心身に与える影響が男女で異なる可能性も考えられます。

がん検診の有効性



日本では、胃X線検査を用いた胃がん検診は有効と判定され、胃がん

死亡率減少の効果があるとされています。多目的コホートでは、ベースライン調査で過去1年間に胃X線検査を受けたと答えた男女では、しなかったと答えた男女に比べ、胃癌死亡率が48%低く抑えられていました。

また、便潜血検査を用いた大腸がん検診は有効と判定され、大腸がん死亡率減少の効果があるとされています。多目的コホートでは、ベースライン調査で過去1年間に便潜血検査を受けたと答えた男女では、しなかったと答えた男女に比べ、大腸がん死亡率が約70%低く抑えられていました。

ある病気と別の病気との関連



◇糖尿病とその後のがんリスク

糖尿病とがんとの関連は、特に肝臓と膵臓でリスクが高くなることについては、以前から指摘されてきました。また、最近では、結腸がんや膵臓がんでリスクが高くなる、あるいは前立腺がんや乳がんでリスクが低くなるという関連を報告する研究が出ています。しかし、糖尿病でどの程度がん全体のリスクが高くなるのかは、まだ明らかにされていません。

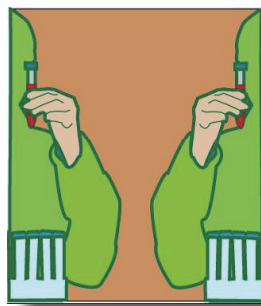
多目的コホートでは、糖尿病にな

ったことがある人の何らかのがんになるリスクが、ない人に比べ、男性で1.3倍高くなりました。臓器別に見ると、糖尿病になったことがある人が特にかかりやすかったのは、男性では肝臓がん(2.2倍)、腎臓がん(1.9倍)、膵臓がん(1.9倍)、結腸がん(1.4倍)、胃がん(1.2倍)、女性では胃がん(1.6倍)、肝臓がん(1.9倍)、卵巣がん(2.4倍)でした。

◇肺がん家族歴と肺がん

家族歴によるリスクは、家族が共有する遺伝的要因と環境要因の組合せで生じると考えられます。多目的コホートでは、両親、あるいは兄弟・姉妹に、肺がんにかかった人がいると答えたグループの肺がんリスクは、そうでないグループの1.95倍高くなりました。

保存血液を用いた研究



ベースラインと5年後の調査時に、コホート内の一部の方から、血液検体をご提供いただきました。その保存検体を用いて、病気に関連するかもしれないマーカーを測定し、「症例」と「対照」を比較する「コホート内症例対照研究」という方法で、研究を実施しました。

◇緑茶ポリフェノール

血漿中の主な4種類の緑茶ポリフェノール<エピガロカテキン3ガレート(EGCG)、エピガロカテキン(EGC)、エピカテキン3ガレート(ECG)、エピカテキン(EC)>を測定しました。胃がんについては、女性でECG濃度が高いとリスクが低くなっていました。男性ではそのような関連は見られず、逆に、EGC濃度が高いと胃がんリスクが高くなっていました。喫煙状態別に見ると、たばこを吸わない人では緑茶の予防効果が見られるようでしたが、喫煙者では逆にリスクが高いような結果となりました。

乳がんについては、いずれの緑茶ポリフェノールについても、濃度が高いグループでのリスクの低下は見られませんでした。また、アンケートの回答をもとに閉経前と閉経後に分けてみても同様でした。

◇イソフラボン

女性で血漿中イソフラボン(ゲニステインとダイゼイン)濃度を測定しました。乳がんリスクはゲニステイン濃度が高いグループで低く、特に閉経前の女性で明らかでした。

男性で血漿中イソフラボン(ゲニステインとダイゼイン、グリシテイン、イコール)濃度を測定しました。限局性と進行性の前立腺がんに分けた場合に、ゲニステイン、イコール濃度が高いグループの限局前立腺がんリスクが低いという結果でした。

◇葉酸

大量飲酒習慣のある人や特定の遺伝子タイプの人では、葉酸が不足しているという研究結果があります。多目的コホートでは、血中の葉酸濃度と大

腸がんの関連は見られませんでした。

◇ビタミンD

ビタミンDについては、部位別の検討で、男女とも、血中濃度が最も低いグループでは直腸がんリスクが高いことがわかりました。適度に日光に当たることで、皮膚反応によりビタミンDが合成され、直腸がんリスクを下げる可能性が示されました。ただし、無防備な日光浴では皮膚がんのリスクが高くなると指摘されています。

◇カロテノイド

血漿中のカロテノイド（ベータ・クリプトキサンチン、アルファ・カロテン、ベータ・カロテン、ルテイン/ゼアキサンチン、リコペン）、レ

チノール、アルファ・トコフェロール、ガンマ・トコフェロールを測定しました。胃がんについて、特に男性では、ベータ・カロテン濃度が高かったグループでリスクが低くなりました。喫煙状態で分けてもいずれも同様でした。女性ではほとんどの人が十分な量を摂取しているために差がみられなかったものと考えられます。

◇炎症マーカー

CRP検査は、一般によく行われている血液検査で、体内で起こっている炎症のマーカーです。高感度CRP検査は、その100倍以上の感度で、動脈硬化などのわずかな炎症を反映するマーカーとして注目されています。多目的コホートでは、高感度

CRPの値の最も高いグループの大腸がんリスクは、最も低いグループの1.6倍でした。大腸がんのうち、結腸がんで、しかも粘膜内がんで、高感度CRPの値の高いグループほどリスクがだんだん高くなるという関連がみられました。

胃がんについては、高感度CRPと血清アミロイドA（SAA）の2つの炎症マーカーを測定しました。どちらも、陰性者に比べ陽性者でリスクが高くなっていました。

◇インスリン関連マーカー

運動不足や肥満で大腸がんリスクが高くなるメカニズムの1つに、高インスリン血症の影響が挙げられます。そこで関連する血清C-ペプチド、インスリン様成長因子-I（IGF-

保存血液を用いて、遺伝子のタイプ分けをして、生活習慣と病気のリスクへの影響を検討する研究の可能性

保存血液からは、バイオマーカーだけでなく、ゲノム情報を得ることができます。ゲノム情報から考えられる研究テーマとして、例えば飲酒に対する感受性（高・中・低）があり、そのタイプごとに、飲酒量によるがんの発生率がどれくらい違うかという検討ができます。飲酒で顔が赤くなるかどうかというアンケート調査の結果からもタイプの推定ができますが、それよりも確実なタイプ分けができます。

このようなタイプを、遺伝子型と言います。遺伝子型の違いは、病気のリスクとはすぐには関係しないけれども、生活習慣との相互作用で、病気のリスクが高くなったり低くなったりすることがあるかもしれません。

これまでに、喫煙による発がん物質の影響を受けやすいタイプや、免疫力に関係する（たとえば、風邪にかかり難い）タイプ、薬の効果が高いタイプなどが知られています。それならば、同じ生活習慣でも、遺伝子タイプによっては、がんや脳卒中への影響が違ふかもしれません。もしかしたら、遺伝子型によって、注意すべき生活習慣が変わってくるかもしれません。

ただし、そうしたことは今後、解明されるべき課題であり、今のところはまだ謎のままです。生活習慣病の発生への遺伝子型の影響はあまり大きくないのではないかと見る専門家もいます。このようなゲノム情報などを縦横に組み合わせて病気との関連を検討する研究を「多層的オミックス」研究といい、オーダーメイド医療への手がかりを得られるのではないかと期待されています。

この多目的コホート研究では、今後、皆様の十分なご理解が得られて、多層的オミックスの研究計画が倫理審査委員会等によって承認されたならば、近い将来に日本では最先端の結果をご紹介できることになるかもしれません。

I)、2種類のインスリン様成長因子結合蛋白(IGFBP-3、IGFBP-1)の濃度を測定し、大腸がんリスクとの関連を調べました。

すると、男性では、C-ペプチドの値の大腸がん、特に結腸がんリスクは、値の高いグループほどリスクがだんだん高くなる関連がみられました(最も高いグループで最も低いグループの3.5倍)。



女性では、値が高い人が少なかったためか、あるいは肥満とホルモンの大腸がんへの影響が男女で異なるためか、関連がみられませんでした。

◇ヘリコバクター・ピロリ抗体、CagA抗体、ペプシノーゲン

ヘリコバクター・ピロリ(Hピロリ)感染は、胃がんのリスクを高くします。多目的コホートでは、Hピロリ抗体陽性グループの胃がんリスクは陰性グループの5.1倍でした。Hピロリ抗体を、ピロリ菌の病原因子とされるCagA抗体と組み合わせると、どちらも陽性のグループの胃がんリスクは、どちらも陰性のグループに比べ12.5倍高くなりました。

また、萎縮性胃炎のマーカーであるペプシノーゲン検査の結果、萎縮性胃炎陽性(+~3+)では、陰性に比べ胃がんリスクが3.8倍高くなりました。Hピロリ抗体と萎縮性胃炎を組み合わせると、どちらも陽性のグループの胃がんリスクは、どちらも陰性のグループに比べ10倍高くなりました。

胃がんの組織型別に検討すると、分化型についてはHピロリ陽性者で

抗体価が高かったグループほどリスクが低い傾向が認められるのに対し、未分化型についてはHピロリ抗体価が高かったグループでリスクが最も高くなりました。

また、胃粘膜の萎縮を示すペプシノーゲン(PG)の結果も組織型によって異なりました。PGI値(萎縮が進むと低くなる)の平均値は、分化型胃がん患者で最も低かったのに対し、未分化胃がん患者では高かったことが分かりました。

さらに、ペプシノーゲンとHピロリ抗体価の組み合わせによって、胃がんの高危険度グループを見分けることができないかどうか検証してみました。その結果、胃粘膜萎縮グループにおいては、基準値を下げた場合に顕著に危険度が上昇することから、ペプシノーゲンで萎縮を示すグループでは、Hピロリが陰性か陽性かよりも抗体価の値に意義があること、低抗体価で非常に胃がんのリスクが高いことがわかりました。

◇有機塩素系化合物

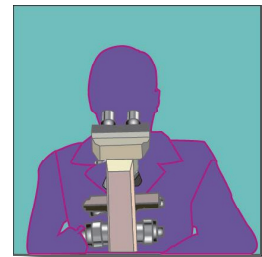
農薬や殺虫剤として使われていた有機塩素系化合物の影響を知るために、血漿中有機塩素系化合物{p,p'-ジクロロジフェニルトリクロロエタン(p,p'-DDT)、p,p'-ジクロロジフェニルジクロロエチレン(p,p'-DDE)、ヘキサクロロベンゼン(HCB)、β-ヘキサクロロシクロヘキサン(β-HCH)}濃度を測定しました。乳がんについては、どの化合物でも関連はみられませんでした。

前立腺がんについても、9種類の化合物{p,p'-、およびo,p'-ジクロロジフェニルトリクロロエタン(p,p'-DDT、o,p'-DDT)、p,p'-ジクロロジフェニルジクロロエチレン(p,p'-DDE)、ヘキサクロロベンゼン

(HCB)、β-ヘキサクロロシクロヘキサン(β-HCH)、trans-、およびcis-ノナクロール(Nonachlor)、オキシクロルダン(Oxychlorodane)、マイレックス(Mirex)}濃度と、41種類のポリ塩化ビフェニル(PCB)を測定しましたが、いずれも関連はみられませんでした。

◇性ホルモン

テストステロン、性ホルモン結合グロブリン(sex hormone-binding globulin(SHBG))濃度を測定しました。いずれも、前立腺がんリスクとの関連はみられませんでした。



健診データ

ベースラインと5年後の調査時に、コホート内の一部の方から、住民健診などの測定結果をご提供いただきました。そのデータを利用して研究を実施しました。

◇メタボリックシンドローム関連要因(メタボ関連要因)

研究開始時の健診成績から、次頁の表の定義によるメタボリックシンドロームの有無について分類しました。

メタボリックシンドロームのある女性では、総死亡、虚血性心疾患死

の占める割合を、寄与危険割合と言います。

メタボリックシンドロームの定義

IDF/日本定義に準じて：肥満指数（BMI）25以上に加え、次の関連要因のうち2つ以上を持つ。（1）脂質異常（中性脂肪150mg/dl以上、HDLコレステロール 40mg/dl未満、治療薬服用中のうち1つ以上）、（2）血圧高値（収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上または降圧剤服用中）、（3）高血糖（110mg/dl以上<空腹時>/140mg/dl以上<空腹時以外>/治療薬服用中）

※多目的コホート研究では腹囲の測定は行っていないため、BMIという代替指標を用いた。

ATPIII/米定義に準じて：次の関連要因のうち3つ以上を持つ。（1）高血糖、（2）血圧高値、（3）中性脂肪高値、（4）HDLコレステロール低値（男性40mg/dl未満、女性50mg/dl未満）、（5）BMI25以上。

◇肝機能指標

研究開始時の健診成績から、肝機能指標であるALT値が基準値に比べて高い人で、肝がんの発生するリスクが何倍になるかを調べました。血中ALT値や血中AST値は肝細胞障害を検出する感度の良い指標となります。その基準値は両者とも30U/L程度以下とされ、肝炎症の程度に応じて高くなることが知られています。

その結果、基準値（30U/L）以下のグループに比べそれより高いグループでいずれも肝がんの発生リスクが約14倍高いという結果でした。この傾向は、肝炎ウイルスに感染している人でも感染していない人でも同様にみられました。これらの結果から、ALT値は肝炎ウイルス感染状況にかかわらず、肝がん発生を予測する重要なマーカーであると考えられます。

病気になる ための 生活習慣とは

多目的コホート研究では、どのようなリスクをどの程度持っている場合に、その後10年間の死亡や病気の発生率がどう変わるかを予測する研究も行っています。

まず、生活習慣の中で、喫煙・飲酒・肥満度（BMI）という3つの要因に注目しました。いずれも、以前の私たちの研究において、がん全体の発生リスクとの関連が明らかになっているものです。そこで、年齢層別・性別に、各要因やその組み合わせによるグループ分けを行い、各グ

亡（IDF/日本基準のみ）との関連を認めました。男性の循環器疾患死亡リスクの上昇がみられました。男女とも、がん死亡との関連はみられませんでした。さらに、肥満がなくても、その他の2個以上のメタボ関連要因が集積した場合には、男性では、全死亡と循環器疾患死亡、女性では全死亡のリスクが高くなりました。

日本の現行のメタボの診断基準では、このような肥満のないハイリスク者の多くを見逃すことが懸念されます。

がんの発生については、メタボの有無によってリスクに差はありませんでした。ただし、肝がんについては、肝炎ウイルス感染のある人でもない人でも、メタボの人の方がリスクが高くなりました。

循環器疾患の発症については、メタボは虚血性循環器疾患（虚血性心疾患および脳卒中のうち脳梗塞）の発症と、特に男性で関係していました。一方、血圧高値またはメタボが

原因と推定される虚血性循環器疾患の寄与危険割合を調べたところ、血圧高値は男性で48%、女性で45%であった一方、メタボは20%未満と、血圧高値の方がより影響が大きいことがわかりました。

さらに、「BMI25未満でその他のメタボ関連要因を2つ以上」の寄与危険割合が、男性で20%、女性で14%、「BMI25未満でかつメタボ関連要因を1つ」でも男性で13%、女性で11%になりました。現在、国の生活習慣病対策として、メタボを中心とした特定健診・特定保健指導の他に、健康日本21が推進されており、その中では高血圧対策が目標の一つとして挙げられています。日本人の循環器疾患予防対策では、メタボ対策以上に、高血圧対策を推進していくことが重要になると言えるでしょう。

※寄与危険割合：その集団に発生した全ての死亡や病気のうち、そのリスク要因がなければ発生しなかったと考えられる死亡や病気の人

グループの中で10年以内に何らかのがんになるか、あるいは循環器系疾患発症する人の割合 (%) を求める予測モデルを検討しました。

各要因の組み合わせで、がんにも循環器系疾患にもならず生存する人の割合が最も低くなった、いわゆる

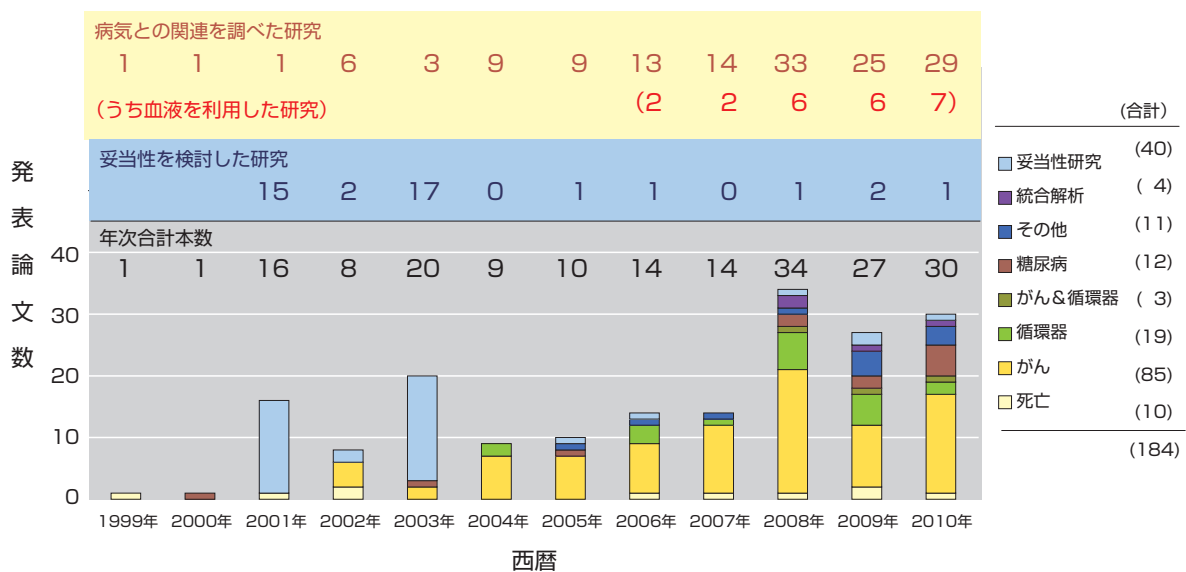
最も不健康な組み合わせは、男性では、(喫煙 40本/日以上・飲酒 300g エタノール/週以上・BMI 30以上)、逆に最も高くなった、いわゆる最も健康的な組み合わせは(喫煙 なし・飲酒 時々・BMI 25-27) でした。10年間、がんにも

循環器系疾患にもならず生存する人の割合を予測すると、50-54歳の男性で、最も不健康なグループでは81.4%であったのに対し、最も健康的なグループでは92.9%と、11.5%高いということになりました。

研究成果の公表について

研究班では、研究成果をまず医学専門誌に投稿します。ほとんどが国際的な医学誌です。投稿論文は専門家の査読を経て受諾後に出版されます。主な出版論文について、ホームページ上に概要版を掲載し、リサーチニュースを電子メールで配信しています。また、リサーチニュースを発行し、新聞やテレビニュースなどにしばしば取り上げられています。特に対象者の皆様には、成果や研究の様子についてニュースレターでお知らせしています。

専門誌への発表状況 (2010年10月まで)



2010年10月までに、合計184本の論文が発行されました。そのうち、ご提供いただいたデータと病気との関係を調べたものが144本(うち血液を用いた研究が23本)、調査結果の妥当性を検討した研究が40本です。病気ではがんについてが最も多く85本で、がんと循環器、循環器、糖尿病などについての結果を報告しています。

病気との研究についての結果を、このパンフレットで簡単にご紹介しました。1つ1つの研究結果についてのより詳しい概要版は、研究班のホームページでご覧いただけます。

<http://epi.ncc.go.jp/jphc/>

左側のメニューから「現在までの成果」を選択すると、検索用のページが開きます。

インターネットで知る・理解する

国立がん研究センター がん情報サービス がん予防のページ

http://ganjoho.ncc.go.jp/public/pre_scr/prevention/

「多目的コホート研究」のホームページ

<http://epi.ncc.go.jp/jphc/>

>>保存血液を用いる研究計画のご案内

<http://epi.ncc.go.jp/jphc/17/3.html>

「生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価」のホームページ

http://epi.ncc.go.jp/can_prev/

日本人のためのがん予防法

[喫煙] たばこは吸わない。他人のたばこの煙をできるだけ避ける

[飲酒] 飲むなら、節度のある飲酒をする

[食事] 食事は偏らずバランスよくとる

* 塩蔵食品、食塩の摂取は最小限にする

* 野菜や果物不足にならない

* 飲食物を熱い状態にとらない

[身体活動] 日常生活を活動的に過ごす

[体形] 成人期での体重を適正な範囲に維持する（太りすぎない、やせすぎない）

[感染] 肝炎ウイルス感染の有無を知り、感染している場合はその治療の措置をとる

生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究班
(多目的コホート研究をはじめ、日本でこれまでに行われた疫学研究からのエビデンスを利用して策定)