

栄養疫学と曝露評価の意義

高地リベカ

新潟大学大学院医歯学総合研究科 環境予防医学分野

石原 淳子

相模女子大学 栄養科学部管理栄養学科 公衆栄養学研究室

Implications of Accuracy of Dietary Assessment for Nutritional Epidemiology

Ribeka TAKACHI

Division of Preventive Medicine, Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences

Junko ISHIHARA

Department of Nutrition Management, Sagami Women's University

要 旨

野菜や果物の、がん及び循環器疾患（CVD）予防効果は常識的であると考えられてきたが、近年、欧米の大規模コホートでがんについては否定的な結果が相次いでいる。わが国の大規模コホート研究において、野菜・果物摂取量と、全がん・CVDの罹患リスクとの関連を検討した。果物摂取とCVDリスク低下の関連が見られた一方、野菜・果物摂取と全がんリスクとの関連は見られなかった。研究の限界の1つとして、食物摂取頻度調査票（FFQ）による摂取量推定の妥当性がそれほど高くない点が挙げられる。

一般的に、大規模コホートにおいてはFFQにより測定した摂取量を曝露指標として用いている。この曝露評価の妥当性検討の実例として、農村地域で開発・妥当性検討されてきたFFQを、都市部在住者に適用した場合の外的妥当性の検討について紹介する。また、新潟県内で展開されつつある分子疫学コホート研究で用いられているFFQを、当該対象者集団に適用した場合の妥当性の研究も進行中である。とはいえ、FFQを用いる場合には、「妥当性」すなわち、誤分類の問題を避けることはできない。

この測定精度に起因する誤分類が、食事と疾病との関連を統計的に弱めることも指摘されている。概して日本人は食品を「料理」を単位として摂取するため、日本で用いられるFFQの妥当性が欧米に比し低く、この問題は質問項目の食品数増加では解決されていない。日本人に適した精度の高い食事評価法の開発と精度の検証は、疫学研究においても重要である。料理を単位とする食事評価法を開発・検証中で、この活用によって、より確からしい関連（食事の健康

Reprint requests to: Ribeka TAKACHI
Division of Preventive Medicine
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科環境予防医学分野
高地リベカ

影響)を検出できる可能性や、誤分類による関連の減弱の程度を、実証的に明らかにできる可能性がある。大規模なコホート研究でこそ活用できるものと考えている。

キーワード：栄養疫学, 前向きコホート研究, 食事評価, 妥当性, 測定誤差

食生活と疾病との関連

～前向きコホート研究による検討と研究の限界～

わが国における大規模コホート研究「多目的コホート研究 (Japan Public Health Center-based Prospective Study: JPHC Study)」(主任研究者津金昌一郎: 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター)による報告から、野菜や果物・食塩などの摂取を曝露とし、がん及び循環器疾患罹患との関連について検討した「栄養疫学」で「曝露」の状態や評価方法が論点となる研究をいくつか紹介する^{1)–3)}。

1. 野菜果物と全がん・循環器疾患 (CVD)

野菜や果物の摂取は、がんやCVDに対する予防効果があると考えられてきた⁴⁾⁵⁾。しかし、2000年以後、野菜や果物とがんとの関連が見られなかったという大規模コホートによる報告が相次いだ^{6)–8)}。野菜や果物の摂取のがん・CVD予防に対する影響の大きさを明らかにするために、両方の疾患を並べて検討した¹⁾。

1995年・1998年に、全国9保健所管内の45～74歳住民で、アンケートに回答した男女77,891人を対象とし、2002年まで追跡した調査結果に基づいて報告した。追跡期間中に3,230人に何らかのがん、1,386人にCVD(心筋梗塞・脳卒中)の発症が確認された。ベースラインの食物摂取頻度調査(FFQ, 野菜・果物; 46食品項目)に基づく野菜・果物摂取量の四分位により、Cox比例ハザードモデルを用い、がん・CVD罹患率の最下位に対する相対リスクを求めた。その結果、果物の摂取量が多い群ほど、CVDのリスクが低下した一方、全がんについては、野菜・果物のいずれでも、摂取量増加によるリスク低下は観察されな

かった。

野菜・果物とがんとの関連は見られなかった理由の1つに、FFQの妥当性が低い($r = 0.34-0.57$)ことが挙げられる⁹⁾。すなわち、曝露の誤分類により、関連が薄まっている可能性は排除できない。しかし、誤分類による関連の過小評価があるとしても、がんとCVDで違う方向に作用するとは考えにくい。この点に留保をおくと、「がんに対する効果は、CVDに対する効果(果物)より、少なくとも小さい」と判断される。

2. 野菜果物と前立腺がん

野菜・果物のがん予防効果は、がんの部位によって、あるいは野菜や果物の種類によって異なるかもしれない¹⁰⁾。野菜・果物摂取による前立腺がんとの関連を、前向きコホート研究によって調べた。野菜の種類ごと(アブラナ科, 緑葉, 黄色, トマト類, 漬物, その他)にも検討した²⁾。

JPHC Studyにおいて男性43,475人を、1995・1998～2002年まで追跡した調査結果に基づいて報告した。追跡期間中に、前立腺がん339例が確認された。FFQに基づく野菜・果物摂取量の四分位により、前立腺がん罹患率の最少摂取群に対する相対リスクを求めた。その結果、野菜・果物摂取と前立腺がんのリスク低下とは関連していなかった。緑葉野菜, アブラナ科野菜, 黄色野菜, トマト類の、いずれの種類でも、摂取量増加による前立腺がんリスク低下は観察されなかった。

トマト類摂取量の比較的多い欧米からの研究では、調理したトマトで概ね一致して進行前立腺がんに対する予防的な関連を報告している¹⁰⁾。日本人では概して欧米よりトマトの摂取量が少ないことや¹¹⁾、欧米との調理法の違い(もしくは、調査票にトマト調理についての情報が含まれないこ

と)により、関連が観察できなかった可能性も排除できない。

3. 塩分摂取と全がん・循環器疾患

食塩・塩蔵食品はどちらも、日本人で主要ながんである胃がんに対しておそらく確実なリスクと判定されている¹⁰⁾。しかし、食塩そのものの量より、食塩濃度の高い塩蔵食品による影響である可能性も指摘されている。一方、CVDに対しては、ナトリウムは確実なリスクであるが⁴⁾、塩蔵食品の中にはn-3PUFAなど予防効果のある栄養素を含むものもある。そこでナトリウムと塩蔵食品それぞれの摂取の、全がん・CVD全体に及ぼす影響について前向きコホート研究によって検討した³⁾。

JPHC Studyにおいて男女77,500人を、1995年・1998～2004年まで追跡した調査結果に基づいて報告した。追跡期間中に、全がん4476例・CVD2066例が確認された。FFQに基づくナトリウム・塩蔵食品摂取量五分位により、全がん・CVD罹患率の最少摂取群に対する相対リスクを求めた。その結果、塩蔵食品(塩魚・魚卵)摂取は、全がん(胃がん・大腸がん)のリスク上昇と関連したが、ナトリウム摂取は全がん(胃がん)リスク上昇には関連しなかった。一方、塩蔵食品は、CVDリスク上昇には関連しなかったが、ナトリウム摂取はCVD(脳卒中)リスク上昇と関連した。

ナトリウムとがん(胃がん)との関連が見られなかった理由の1つに、FFQによるナトリウム摂取推定の妥当性(vs. 24h尿中排泄量 $r = 0.30 - 0.42$)が低いことが挙げられる¹²⁾。誤分類による関連の過小評価があるとしても、ナトリウムのがんに対する影響はCVDに対するものより、少なくとも弱いと示唆される。

食物摂取頻度調査票 (FFQ) による食事評価

大規模な疫学研究では、食品リストと頻度・目安量から構成される調査票 (Food Frequency Questionnaire : FFQ) を用いて各個人の習慣的な摂取量を推定する。このようなFFQを用いて

曝露とアウトカムの関連を検討する場合には、対象集団に当該FFQを適用した場合の推定値の精度(妥当性)を検証することが求められる。一般的に、FFQによる推定摂取量を、実測調査による摂取量と比較することによって精度を検討する。JPHC Studyにおいても、地方住民を中心とした対象者の一部において、28日間にわたる秤量食事記録調査を比較基準法として、妥当性が検討されている⁹⁾¹²⁾。同じFFQでも食習慣や生活様式が異なる集団での妥当性は異なる可能性が指摘されている。我々は、国立がん研究センターがん予防・検診研究センターの検診受診者を対象として同FFQの妥当性を検討した¹³⁾。2004～2006年の受診者のうち東京、埼玉、千葉、神奈川在住の40～69歳男女143名を対象として4日間の秤量法食事記録調査(実測調査)とともに、FFQへの回答を依頼した。その結果、開発対象地域とは特徴が異なる東京近郊の検診受診者においても、同FFQから推定された栄養素等・食品群別摂取量の妥当性は、開発対象地域と少なくとも同程度で、多くの栄養素や食品群別摂取量について、FFQ(摂取ランキング)に基づく比較を行う疫学研究に利用可能であることが確認された。さらに、新潟県内で展開されつつある分子疫学コホート研究(「村上コホート研究(加齢性疾患・生活習慣病の多目的分子疫学コホート研究¹⁴⁾、代表者:新潟大学 中村和利教授」)、及び「うおぬま地方の健康調査(メタボリックドミノ進展要因の解明を目的とした新潟県魚沼圏域/健診ベースの前向きコホート研究、代表者:新潟大学 成田一衛教授)」で用いられているFFQを、当該対象者集団に適用した場合の妥当性の検証も進行中である(次世代コホートにおける栄養摂取量把握の妥当性に関する研究)。FFQ(をその集団で用いた場合)の測定精度が、結果の解釈において重要な要素のひとつとなる。

新たな曝露(食事)評価法の開発

FFQは、近年の大規模疫学調査で広く用いられ食事と疾病との関連を明らかにするのに大いに役

立ってきたが、「妥当性」すなわち、誤分類の問題を避けることはできなかった。FFQによる測定誤差に起因する誤分類が、疾病と曝露の関連を希薄化させていることが指摘されている¹⁵⁾¹⁶⁾。Binghamらは、7日間の食事記録法とFFQのそれぞれから推定した飽和脂肪酸摂取量と乳がんの関連を調べたところ、FFQからの摂取量を用いた場合では、乳がんとの関連が見られなかったのに対し、食事記録法からの摂取量では、統計学的有意なリスク上昇が観察されたことを報告している¹⁶⁾。日本人の食事は、食品を組み合わせて料理として摂取する傾向があり、日本人を対象としたFFQの妥当性は欧米に比べおおむね低い¹⁷⁾。疫学研究における新たな食事評価法の開発の必要性が国際的にも認識されている。我々は、「料理」を単位とする代表的なポーションサイズと成分値から構成される料理データベースを開発し¹⁸⁾、開発地域外での摂取量把握の適用可能性について検討した¹⁹⁾。2004～2006年の受診者のうち東京、埼玉、千葉、神奈川県在住の40～69歳男女143名を対象とした。4日間の秤量法食事記録調査を比較基準とし、対象者が記入した料理名による料理データベースに基づく食品群・栄養素等摂取量推定値との相関係数を求めた。多くの食品群・栄養素等について、相関係数が0.6以上であり、料理データベース開発地域とは異なる地域集団への適用可能性を示唆するものと考えられた。疫学研究における曝露評価法として、疾病と食事の関連説明の一層の進展につながる可能性を有する。

ま と め

大規模疫学研究における曝露（食生活）評価は、「頻度調査票：アンケート」が用いられてきた。疫学研究による因果関係の解釈において、曝露評価の精度検証は重要な要素である。さらに、この調査票の精度は集団ごとの問題である。日本人におけるFFQの精度は概して低いことが指摘されてきた。食事と疾病の関連説明の一層の進展のために、わが国における食事評価のbreak-throughが早急に必要である。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、「次世代コホートにおける栄養摂取量把握の妥当性に関する研究」の実施に多大なご尽力を賜りました中村和利先生（環境予防医学分野）、田中純太先生（健康増進医学分野）、及び斎藤トシ子先生（新潟医療福祉大学）はじめ、関係する全ての方に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Takachi R, Inoue M, Ishihara J, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, Tsubono Y, Tsugane S; JPHC Study Group. Fruit and vegetable intake and risk of total cancer and cardiovascular disease: Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Epidemiol* 167: 59-70, 2008.
- 2) Takachi R, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Sasazuki S, Ishihara J, Tsubono Y, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Fruits and vegetables in relation to prostate cancer in Japanese men: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Nutr Cancer* 62: 30-39, 2010.
- 3) Takachi R, Inoue M, Shimazu T, Sasazuki S, Ishihara J, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Iso H, Tsubono Y, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Consumption of sodium and salted foods in relation to cancer and cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Clin Nutr* 91: 456-464, 2010.
- 4) World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations: WHO Technical Report Series 916: Joint WHO/FAO expert report on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organization, Geneva, 2003.
- 5) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. American Institute for Cancer Research, Washington DC, 1997.

- 6) Michels KB, Edward Giovannucci, Joshipura KJ, Rosner BA, Stampfer MJ, Fuchs CS, Colditz GA, Speizer FE and Willett WC: Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 92: 1740 - 1752, 2000.
- 7) van Gils CH, Peeters PH, Bueno - de - Mesquita HB, Boshuizen HC, Lahmann PH, Clavel - Chapelon F, Thiébaud A, Kesse E, Sieri S, Palli D, Tumino R, Panico S, Vineis P, Gonzalez CA, Ardanaz E, Sánchez MJ, Amiano P, Navarro C, Quirós JR, Key TJ, Allen N, Khaw KT, Bingham SA, Psaltopoulou T, Koliva M, Trichopoulou A, Nagel G, Linseisen J, Boeing H, Berglund G, Wirfält E, Hallmans G, Lenner P, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Lund E, Engeset D, Alsaker E, Norat T, Kaaks R, Slimani N and Riboli E: Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA* 293: 183 - 193, 2005.
- 8) Hung HC, Joshipura KJ, Jiang R, Hu FB, Hunter D, Smith - Warner SA, Colditz GA, Rosner B, Spiegelman D and Willett WC: Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. *J Natl Cancer Inst* 96: 1577 - 1584, 2004.
- 9) Sasaki S, Kobayashi M and Tsugane S: Validity of a self - administered food frequency questionnaire used in the 5 - year follow - up survey of the JPHC Study Cohort I: comparison with dietary records for food groups. *J Epidemiol* 13 (1 Suppl): S57 - 63, 2003.
- 10) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, physical activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. American Institute for Cancer Research, Washington DC, 2007.
- 11) FAO. FAOSTAT: Production, ProSTAT, Crops, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2007. (<http://faostat.fao.org/>).
- 12) Sasaki S, Ishihara J and Tsugane S: Validity of a self - administered food frequency questionnaire in the 5 - year follow - up survey of the JPHC Study Cohort I to assess sodium and potassium intake: comparison with dietary records and 24 - hour urinary excretion level. *J Epidemiol* 13 (1 Suppl): S102 - 105, 2003.
- 13) Takachi R, Ishihara J, Iwasaki M, Hosoi S, Ishii Y, Sasazuki S, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Inoue M and Tsugane S: Validity of a self - administered food frequency questionnaire for middle - aged urban cancer screenees: comparison with 4 - day weighed dietary records. *J Epidemiol* 21: 447 - 458, 2011.
- 14) 中村和利, 高地リベカ, 北村香織, 斎藤トシ子, 小林量作, 押木利英子, 佐々木綾子, 山崎 理: 村上コホート研究について, *新潟県医師会報* 740: 2 - 5, 2011.
- 15) Kipnis V, Subar AF, Midthune D, Freedman LS, Ballard - Barbash R, Troiano RP, Bingham S, Schoeller DA, Schatzkin A and Carroll RJ: Structure of Dietary Measurement Error: Results of the OPEN Biomarker Study. *Am J Epidemiol* 158: 14 - 21, 2003.
- 16) Bingham SA, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw KT and Day N: Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* 362: 212 - 214, 2003.
- 17) Wakai K: A review of food frequency questionnaires developed and validated in Japan. *J Epidemiol* 19: 1 - 11, 2009.
- 18) 高地リベカ, 工藤陽子, 渡邊 昌, 君羅 満: 実践的な料理データベース作成のための標本サイズと妥当性. *栄養学雑誌* 64: 97 - 105, 2006.
- 19) 鬼頭久美子, 石原淳子, 君羅 満, 高地リベカ, 細井聖子, 石井有里, 岩崎 基: 食事摂取量推定のための料理単位法の開発地域とは異なる集団への適用可能性. *日本公衆衛生雑誌* 59: 700 - 711, 2012.