

標 題 : Olive oil, diet and colorectal cancer: an ecological study and a hypothesis
オリーブ油と結直腸癌 : 生態学的な研究と仮説

著 者 : M. Stoneham et al. (イギリス、オックスフォード大学、公衆衛生学部)

掲 載 誌 : J. Epidemiol Community Health 54: 756-760 (2000)

要 旨 :

研究目的 : 結直腸癌は多くの西欧諸国で一般的な癌で、食事要因によっても引起されるようである。南ヨーロッパ諸国は他の多数西欧諸国よりも低い結直腸癌の発症率を有する。「オリーブ油はラットで胆汁酸の分泌パターンに影響するので、それが結直腸癌の発症に影響するのだろう」と主張された。

本研究の目的は、特にオリーブ油に関連する食事要因における国別の値を、結直腸癌の発症率の国による差と比較することである。

計 画 : 現存する国際的なデータベースを用いる生態学的な研究。結直腸癌の発症率、食品供給データ、オリーブ油摂取データを出版物から抽出し組合せ、結直腸癌と食事要因10件との相関を計算し解析した。相関を段階的回帰で調査した。

設 定 : 四大陸からの28カ国

主な結果 : 結直腸癌の発症率における国間の変動で76%は、3つの重要な食事要因 - 肉、魚、オリーブ油 - の組合せで説明された。肉と魚は結直腸癌と正の相関をして、オリーブ油は負の相関をした。

結 論 : オリーブ油は結直腸癌の発症に対して予防作用を有すると思われる。提案される仮説は「オリーブ油が結腸内の二次胆汁酸のパターンに影響して、次に結腸細胞ポリアミン代謝を正常粘膜細胞から腺腫と癌腫への進行を減らす方向に影響すると思われる」である。

(はじめに)

結直腸癌は多くの西欧諸国で一般的な癌である(1, 2)。結直腸癌の発症における食事要因の役割が認識され、詳細に研究されたけれども、結果は明確でなかった(1-3)。

結直腸癌の発症率は、肉の摂取が高い国、例えばオーストラリアと米国で特に高かった。地中海諸国は他の西欧諸国よりも低い発症率で、これは移住で上昇するだろう(1, 2)。低い発症率は、果物、野菜、オリーブ油が多い食事が原因であると、ある程度示唆される(4)。高濃度の二次胆汁酸は結直腸癌リスクの上昇と関連するとの証拠がある(5, 6)。結腸通過時間を減らすことが、結直腸癌の原因論で重要と示唆される(7)。肉、脂肪、穀物、野菜、果物、牛乳とオリーブ油などの食事要因は結腸通過時間と結腸の二次胆汁酸容積に影響する(5, 7)。

我々は生態学的研究を実施して、そこで食事要因と結直腸癌との関連および相互関係を調べた。我々の研究が Armstrong と Doll などの(3)他の生態学的研究と違うのは、南欧諸国の食事を特徴づけるオリーブ油(8)に関するデータを我々が誘導して、これら諸国で癌の重要な調節要因と提案したからである(4、9-12)。結直腸癌に対する食事の影響のメカニズムを、我々はまた提案した。

方 法

データ源

4件の国際的な情報源からデータを引出した。1990年のヨーロッパ諸国における年齢調整した結直腸癌の発症率を Black らから得た(13)。他の諸国の年齢調整した結直腸癌の発症率は、国際癌研究機関(IRAC)が1987年と1992年に発行した「5カ国の癌発症率」(14、15)から引出した数字の平均で1990年の値を計算した。穀物、果実と野菜、牛乳、肉、魚と脂肪摂取を含む1990年の食品供給データを国連の食糧農業機関(FAO)から得た(8)。1990年のオリーブ油消費に関するデータを国際オリーブ油協会から得た(私信)。癌発症率データおよび興味のある食品供給の全てまたは大部分のデータが確認された28カ国を研究に入れた：オーストラリア、オーストリア、ブラジル、カナダ、中国、コロンビア、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、インド、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、英国、米国、そしてユーゴスラビア。使用したデータを、付録に掲載する。

統計的な方法

個々の食事要因と結直腸癌との関連を、最初に単純な(Pearson)相関係数を計算して検討した。結直腸癌の発症率を用いて、結腸と直腸の癌データを分けないのは、前者のデータの方が多く入手できたためである。結直腸癌の発症率で男性と女性を統合したのは、お互いに強く相関し($r=0.95$)食品供給データが人口当たりで入手され男性と女性別でないためである。各種の食事要因はお互いに相関したので、部分相関係数(PCC)も計算した。この係数は他を調整した後の各食事要因で相関を測定する。この方法は Armstrong と Doll が(3)環境要因(主に食事)と癌との研究で使用したものと同様である。

食事要因と結直腸癌との関連を調べるのに、我々は段階的回帰を使用した。この方法は、個々の要因がデータに最もよく合うモデルを選ぶことで始まる。1番目の要因と組合せる2番目の要因を、二項目モデルが最も合うように選んでモデルに入れる。他の要因を加えても適合に有意な改善($p<0.05$)がなくなるまで、この手続きを続ける。

段階的回帰に問題がありえるのは、変数の選択が盛込んだ基準に依存するためである。このため変数の選択は、逆行の排除手続きによって実行される。食事要因の全項目を入れてモデルを用意した。モデルから各項目を順々に除去して、得られたモデルの適合度を測定する。各段階の後に、モデルの適合度の変化が最少な要因を除去する。同様にして、モデルの適合度に有意な低下なしに除去できる要因が残らなくなるまで、要因を除去する。

数件がオリーブ油を入れている他の研究との比較を容易にするためオリーブ油を除き、全ての食事要因で先に概要を説明した段階的回帰を使用して、我々はデータを解析した。次にオリーブ油を食事要因リストに加えて、我々は解析を繰返した。各モデルで説明される変動パーセントを測定して、モデルの適合を評価した。これらモデルの比較ができる様に、モデルに含まれる数の異なる要因のパーセントを我々は調整した(16)。

重要な点

- ・ オリーブ油摂取は結腸における二次胆汁酸の活性を低下させると思われる。
- ・ オリーブ油は結直腸癌の発症に対して予防作用を有すると思われる。
- ・ 結直腸癌発症率と肉と魚の組合せは正の相関をし、オリーブ油は負の相関をすると我々は発見した。
- ・ 二次胆汁酸による結腸粘膜ジアミンオキシダーゼ阻害が、粘膜の増殖および腺腫/癌腫への変化を促進すると思われる。

結 果

相関解析

肉、動物脂肪および総脂肪が結直腸癌と最大の相関係数を有すると、Table 1 に示す。これらの要因はまたお互いに強く相関する($r > 0.75$)。肉を調整すると総脂肪および動物脂肪と結直腸癌との相関は無視できる値に低下したけれども、総脂肪および動物脂肪で調整しても肉は残った(Table 1)。

回帰分析

食事と結直腸癌の多くの研究がオリーブ油を入れなかったので、我々は最初の解析で除外した。段階的な方法が最初に肉、次に魚、最後に野菜をモデルに入れる有意な変数と確認された(Table 2)。果物、総脂肪、植物油、動物油脂、肉、牛乳、穀物を入れても、上記3要因モデルから適合の改善は生じなかった。逆行の手続きで同じモデルが作られた。

オリーブ油を加えたときに段階的方法は4つの要因を選んだが、寄与程度が高い順に：肉、オリーブ油、魚、果実であった(Table 2)。オリーブ油を選択リストに入れたときに、野菜は適合の改善に寄与しなかった。結直腸癌と肉、

魚、果物との関連は正であった。肉、魚およびオリーブ油のモデルは、国の間の結直腸癌変動について 76%を説明した。果物を加えると 80%に高まった。他食事要因を加えても有意な改善は生じなかった。逆行の除去手続きでも同じ最終が得られた。

我々は果物と野菜の影響を調査した。野菜単独の影響は、肉+魚+野菜のモデルにオリーブ油を加えると低下した[適合パラメーター - 0.07(0から有意)から - 0.02(有意差なし)に変化、Table 2]。その一方で、肉+魚+オリーブ油のモデルに野菜を加えても、オリーブ油の適合パラメーターへの影響は小さかった(Table 2)。つまりオリーブ油と結直腸癌との関連は、野菜との関連で説明されなかった。

肉+魚+果物のモデルにオリーブ油を加えると適合の有意な改善が生じた(適合パラメーターが - 0.01 から 0.07 に変化)。肉+魚+オリーブ油にオリーブ油を加えても適合が改善されオリーブ油の明白な影響が高まった(パラメーターが - 0.71 から - 1.05 に変化)。つまり肉、魚、オリーブ油をモデルに入れたときに、果物だけに影響が見られた；しかしオリーブ油は果物に関係なく影響を有した。最後に結直腸癌に対するオリーブ油の影響を、果物と野菜の両方をモデルに入れて我々は比較した。果物と野菜を別々に検討したときと、結果は基本的に同じであった。

実際の結直腸癌の発症率と各種適合モデルで得られた発症率との一致を Fig. 1 A - C に示す。Fig. 1 A は、肉だけによるモデルとの適合を説明する。Fig. 1 B は肉と魚によるモデルとの適合を説明する。魚摂取が高い日本とノルウェーで適合値は観察値に近いが、ギリシャとスペインの値は観察値よりも高かったと、それは示している。オリーブ油を肉+魚のモデルに加えると(Fig. 1)、ギリシャとスペインでデータの適合が改善された。

考 察

食事要因

結直腸癌の比較的高いリスクは、肉と脂肪の高い摂取、および繊維の低い摂取と関連すると、生態学的研究で一致して見出されている(6, 17, 18)。魚摂取は結直腸癌と関連しないとの証拠の集計があると、COMA (食品と栄養政策の医療面に関する委員会)は報告した(1)。しかし、肉と魚の相加効果があるとみられ(Table 2)、それは動物性のタンパク質と脂肪の全体的な摂取を反映すると思われる。

菜食主義者は一般的に肉食者よりも結直腸癌のリスクが低い(19)。菜食主義食事、特に繊維の明らかな予防作用は、食事中の植物成分、抗酸化物が原因かまたは肉と脂肪を摂取しないためであろう。抗酸化物に関する証拠の要約は決定的でないと、COMA の食事と癌ワーキンググループは報告した(1)。我々の研究で、結直腸癌の高い発症リスクと穀物および野菜の低い摂取量との間の

関連が単純な相関で示された。しかし、穀物と野菜の低い値よりも高い値の肉摂取の方が重要な要因であると、多変量モデルが示した。オリーブ油を除いたときに我々のモデルで野菜は重要な部分を演じたが、オリーブ油を入れると重要性が失われた。

我々の研究で肉、魚、オリーブ油を調整した後の、結直腸癌と果物との関連は予想外であった。この関連は豊かさのある面と混同しているかもしれない。果物摂取と結直腸癌に関して限られた一致しない証拠しかない COMA 報告が結論をだしている(1)。

他の食事要因を考慮した後で、オリーブ油は結直腸癌と負の相関であると認められた。オリーブ油と胆汁酸塩がどのように相互作用をするかの考察で、オリーブ油の緩和効果が最もよく理解されている。

ジアミンオキシダーゼ仮説

胆汁酸塩が結直腸癌の原因で役割を演じると、広く信じられている(20)。酵素のジアミンオキシダーゼもその一部を演じると示唆されている(21)。ジアミンオキシダーゼはヒスタミンの主な異化酵素である。それは回腸で最高濃度と見出され、結腸にも見出された(22)。ジアミンオキシダーゼ結腸粘膜の調節に役割を有すると考えられる(21)。ジアミンオキシダーゼ活性は *in vitro* で洗剤により弱められ、グリコケノデオキシコール酸によっても弱められる(24, 25)。

結腸癌発症におけるデオキシコール酸を含む二次胆汁酸の役割がよく実証された(5, 6)。デオキシコール酸は菜食主義者で減少するとみられる(19, 26)。デオキシコール酸によるジアミンオキシダーゼの阻害はまだ推論であるが、*in vitro* のグリコケノデオキシコール酸によるジアミンオキシダーゼ阻害を考慮すると可能性がある(25)。オリーブ油食を与えたラットで、コール酸とケノデオキシコール酸プールの有意な減少が見られる(27)。結直腸癌発症における肉の役割の考察で Owen と Hill は、通常の西欧混合食事の人々で高い糞の胆汁酸値によって肉もデオキシコール酸に影響するであろう(5, 6)と示唆した。糞中のステロイド値上昇は、高い粘膜増殖または結腸腺腫と関連すると見える(28-30)。

肉がヒトの結腸と直腸でデオキシコール酸を高めるならば、肉が結直腸癌の発症率を高めると予想されるのは、ジアミンオキシダーゼ阻害のためである。仮に *in vivo* の粘膜増殖の制御に機能性のジアミンオキシダーゼが必要であり、オリーブ油がヒトの結腸と直腸でデオキシコール酸を減らすなら、オリーブ油が結直腸癌に対して予防作用をもつと期待されるのは、ジアミンオキシダーゼが多くなるためである。

そのため、オリーブ油と結直腸癌との関連のヒト研究2件で、オリーブ油の高い摂取量が癌リスク低下と関連したことが注目される(31, 32)。

要約すると、ジアミンオキシダーゼ仮説は「肉摂取で増加しオリーブ油摂取で減少すると思われるデオキシコール酸が、結直腸粘膜でポリアミン代謝に影響して、粘膜の代謝回転、ポリープ形成、および腺腫/癌腫への動きを導く」である。

結論として、結直腸癌の発症における肉の関与について生態学的な裏づけを我々はさらに提示し、そしてオリーブ油が結直腸癌を予防するという仮説を裏づける新しい証拠を我々は示す。我々が提案するメカニズムは推測であり、生態学的研究は限定されると、我々は理解している。

結直腸癌を発症した人々の結直腸粘膜におけるジアミンオキシダーゼ研究、結直腸癌とオリーブ油に関するさらなる生態学研究などをさらに研究する価値があると、我々は提案する。

- | | |
|--------|-------------------------|
| (謝 辞) | 省 略 |
| (利益相反) | な し |
| (付 録) | 各国のデータ (結直腸癌の発症率、食事データ) |
| (引用文献) | 3 2 報告 |