

Review article

Physical activity and cancer: evidence from epidemiological studies

Shoichiro Tsugane

Center for Public Health Sciences, National Cancer Center, Tokyo, Japan

Glycative Stress Research 2019; 6 (4): 241-247

(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文：日本語翻訳版)

身体活動とがん：疫学研究からのエビデンス

津金昌一郎

国立がん研究センター社会と健康研究センター

抄録

身体活動の健康影響を科学的に検証する方法の一つとして人集団を対象とした疫学研究がある。身体活動量をランダムに割り付けて健康アウトカムとの関連を検証するランダム化比較試験が理想的ではあるが、現実的には、特定大規模集団の身体活動量を把握し、その後の健康アウトカムとの関連を前向きに検証するコホート研究からのエビデンスが必要である。そして、動物実験やメカニズム研究などの科学的根拠と合わせて、因果関係が評価される。国際的には、身体活動が結腸がんを予防することは“確実”、閉経後乳がんや子宮体がんを予防する“可能性大”と評価されているが、日本人においても、同様のエビデンスが得られている。身体活動ががんを予防するメカニズムの1つとして、インスリン抵抗性の改善効果が挙げられている。どの程度の身体活動量が効果的なのかについては、十分なエビデンスがあるわけではないが、少しでも身体を動かすことが、より大きなリスク低下につながる可能性が示唆されている。身体活動量を高めることは、がんの予防に有効なだけでなく、糖尿病や循環器疾患などの予防にも共通しており、健康寿命の延伸につながる。

KEY WORDS: 身体活動、がん、コホート研究、糖尿病、インスリン抵抗性

1. 身体活動とがん： 因果関係と交絡・バイアス・偶然

“身体活動量が高いとがんになりにくい”という仮説を疫学研究により検証するためには、がん罹患していない特定集団を対象として、生活、仕事、余暇などにおける身体活動量を調査し、身体活動量の高低により、その後のがん罹患率を比較する前向きのコホート研究からの知見が必要なエビデンスになる。

しかしながら、このような観察研究の限界として、“身体活動量が高いとがんになりにくい”という関連が示されたとしても、因果関係の証拠としては十分とは言えない。第一に、身体活動量と、がんのいずれにも関係する共通の要因（交絡要因）による“見かけ上の関連”が起こり得る。例えば、喫煙は運動状況に影響するであろうし、がんの確立した原因でもあるので、“運動する人たちが、がんになりにくい”という関連が得られたとしても、その本質は、運動ではなく、喫煙にある可能性がある。多変量解析や層別解析などにより交絡要因を調整しながら慎重に検証する必要がある。次に、身体活動量を調査してから比較的早期に起こったがんの場合、潜在するがんにより体調不良がもたらされ、身体活動量が低下している可能性があり、その結果として、身体活動量が低いとがんになりやすいという因果の逆転が起こる可能性がある。このような系統的に起こる見かけ上の関連をもたらし要因を“バイアス”と称する。追跡開始から数年以内のがん罹患を除外するなどの慎重な対応が必要になる。更には、対象数が少ない場合などは、“偶然”の結果という可能性もある。偶然性を否定するためには、大規模研究を行ったり、複数の研究をメタ解析やプール解析で統合したりして、推計の精度や検出力を高める必要がある。

人を対象とした研究において交絡とバイアスの影響を取り除くことの出来る唯一とも言える方法はランダム化であり、ランダム化比較試験の統合解析からのエビデンスが最も信頼性が高いと言われる所以である。しかしながら、身

体活動量をランダムに割り付けて、十分な検出力で、がん罹患率の差異を検証するような研究は、極めて困難であり、現実的には、質の高い大規模コホート研究などからのエビデンスについて、交絡、バイアス、偶然による見かけ上の関連でないことを否定しながら、動物実験やメカニズムに関する科学的根拠を参照しながら、因果関係を注意深く解釈して行く必要がある。

2. 国際的な因果関係評価の現状

日常生活の中で身体活動量を増やすことには、一定のがん予防効果が認められる。身体活動とがんの因果関係について、2018 迄に行われた世界がん研究基金（World Cancer Research Fund International）による国際的な評価では¹⁾、身体活動量を増やすことにより、結腸がんの予防効果は“確実”であり、閉経後の乳がん、子宮体がんの予防効果も“可能性大”と判定されている。また、食道、肺、肝臓のがん、閉経前の乳がんの予防効果については、“可能性が示唆される”としている。さらに、活発な身体活動については、閉経前後に関わらず、乳がんの予防効果の“可能性大”と判定している。逆に、身体活動量が多いほどリスクを上げる部位は示されていない（Table 1）。

この評価において“確実”と判定されるには、かなり高い基準をクリアしなくてはならない。すなわち、二つ以上のタイプの疫学研究からのエビデンスがある、少なくとも二つの独立したコホート研究からのエビデンスがある、相反する研究結果がない、偶然・偏り・交絡の可能性を否定出来る質の高い研究により支持されている、生物学的に説明出来る用量反応関係がある、動物やバイオマーカーを用いた実験からヒトでがん予防効果があることを支持するデータがあるなどが求められる。また、“可能性大”の判定には、コホート研究からのエビデンスの代わりに、少なくとも5つの症例対照研究からのエビデンスがあることなど、やや緩い基準が使われている。

Table 1. Physical activity and the risk of cancer: Global judging the evidence

	Increases risk	Decreases risk
Convincing	None	Colon
Probable	None	Brest (postmenopause) Endometrium Breast (post- & pre-menopause)* *Vigorous intensity physical activity
Limited - suggestive	None	Esophagus Lung Liver Breast (premenopause)

Data are quoted from the site of CUP (Continuous Update Project): Physical activity and the risk of cancer.
<https://www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/physical-activity>

身体活動による予防効果が“確実”と判定されている結腸がんについて、52研究のメタ解析において²⁾、身体活動量が最も少ないグループに対する最も多いグループの相対リスクが、男性0.76(95%信頼区間:0.71-0.82)、女性0.79(0.71-0.88)と推計されている。また、研究タイプ別では、症例対照研究で0.69(0.65-0.74)であったのに対し、コホート研究では関連が少し弱まり0.83(0.78-0.88)であった。身体活動・運動のタイプ別の層別解析では、職業と余暇のいずれでも同程度のリスクの低下が示されている。これらのことから、身体活動が結腸がんに予防的であることについては、確固たるエビデンスが得られている。

3. 日本人のエビデンス

日本でも近年、社会構造の変化により多くの人が身体活動量不足になっていると考えられ、がんのトレンドにも影響していることが予想される。例えば、戦後の結腸がんの年齢調整死亡率の増加の一端を担っている可能性がある。日本では様々な事情により疫学研究がなかなか進まず、エビデンスを欧米からの「輸入」に頼らざるをえないという状況が続いた。しかしながら、1990年前後より数万人～十数万人規模のコホート研究が複数実施されており、それらの成果として、日本人におけるエビデンスが数多く報告されている。

そのような状況の中、厚生労働科学研究費や国立がん研究センター研究開発費のサポートを受けて、日本人のエビデンスを収集・整理し、動物のデータやメカニズムなど他の科学的根拠や国際的評価の現状と合わせて生活習慣などの要因とがんとの因果関係の有無を段階的に評価する試みが、著者らにより2003年に開始・継続され、定期的に評価を行いながらその結果をホームページで公開している(http://epi.ncc.go.jp/can_prev/)。

身体活動との関連については、これまでに全部位、大腸、乳房、子宮、肺、卵巣、前立腺の各部位に対する評価を終えている。大腸(結腸)に対しては、リスク低下が“ほぼ確実”、乳房に対して“可能性あり”と判定し、国際評価よりはエビデンスが不足している分、一段低めではあるが同様の結果である。その他の部位については、エビデンスがまだまだ不足しているために、判定するには“データ不十分”となっている。

大腸がんについては、評価時点において、二つのコホート研究と六つの症例対照研究が報告されていた。症例対照研究では、結腸・直腸別にオッズ比を提示している五つの研究のいずれもが、身体活動といずれからの部位において予防的関連を示している。特に、結腸がんとの関連について予防的関連を示すものが多かった。コホート研究については、二つとも男性の結腸がんに対して、強い予防的関連が示された^{3,4)}。これらのエビデンスに基づいて、身体活動は、日本人でも“ほぼ確実”に大腸がんを予防すると判定された⁵⁾。

4. 多目的コホート研究 (JPHC Study) からのエビデンス

① 身体活動量とがん罹患リスクとの関連

著者らが実施している多目的コホート研究 (the Japan Public Health Center-based Prospective study: JPHC Study) では、1995年～1998年に実施した5年後調査のアンケートに回答した45-74歳の男女約8万人を2004年まで追跡し、身体活動量の多少とその後の全部位及び主要部位別にみたがん罹患との関連を検討した⁶⁾。

アンケートでは、仕事や余暇の運動を含めた1日当たりの平均的な身体活動時間を、筋肉労働や激しいスポーツをしている時間、座っている時間、歩いたり立ったりしている時間、睡眠時間に分けて質問した。これらの各身体活動度のMET (metabolic equivalent: 運動強度指数) に活動時間を積算した「METs・時間」スコアに換算して合計することにより、対象者1人1人の1日当たりの平均的な身体活動量を求めた。対象者の内、110名に対して実施した再現性及び妥当性を検討した。アンケートにより把握した身体活動量の推定値 (METs/day) は、異なる2回の時期の順位相関係数は0.68(95%信頼区間:0.56-0.77)であり、また、4日間の身体活動記録からの推定値との順位相関係数は、2回の時期各々0.55(0.40-0.67)と0.49(0.33-0.60)程度であった。大勢の対象者をその身体活動量により4グループ程度に分類するためには、ある程度の妥当性があるものと思われる。

約8年の追跡期間中に、男性2,704人、女性1,630人、合計4,334人が何らかのがんに罹患した。男女とも、身体活動量が多いグループほど、何らかのがんにかかるリスクが低下した (Fig. 1)。身体活動量の最小グループと比較した場合、最大グループのがん罹患リスクは、男性で0.87倍、女性で0.84倍となり、統計学的有意に低下していた。身体活動によるがんリスク低下の傾向は女性でよりはっきりと見られ、さらに高齢グループや余暇の運動頻度の多いグループでよりはっきりとした低下がみられた。部位別に見ると、男性では結腸と肝臓のがんで、女性では胃がんで、身体活動量最大グループで統計学的有意にがん罹患リスクが低下していた。また、男性の膵がんでは、傾向性が有意であった。因果の逆転の可能性を排除するために、研究開始から3年以内になんかになった人を除いても分析したが、結果は大きくは変わらなかった。

アンケートから推定した身体活動量の妥当性は0.5程度であったことを考えると、身体活動量の推定における一定の誤分類があるため、もし、いずれかの方向に偏った誤分類がなければ、実際の身体活動量の増加によるがん予防効果は、もう少し大きいことが予想される。

② 身体活動量と死亡リスクとの関連

多目的コホート研究では、死亡をエンドポイントとする解析も行っている。全コホートのベースラインでの最高齢者(69歳)が日本人の平均寿命に達するのが追跡15年目

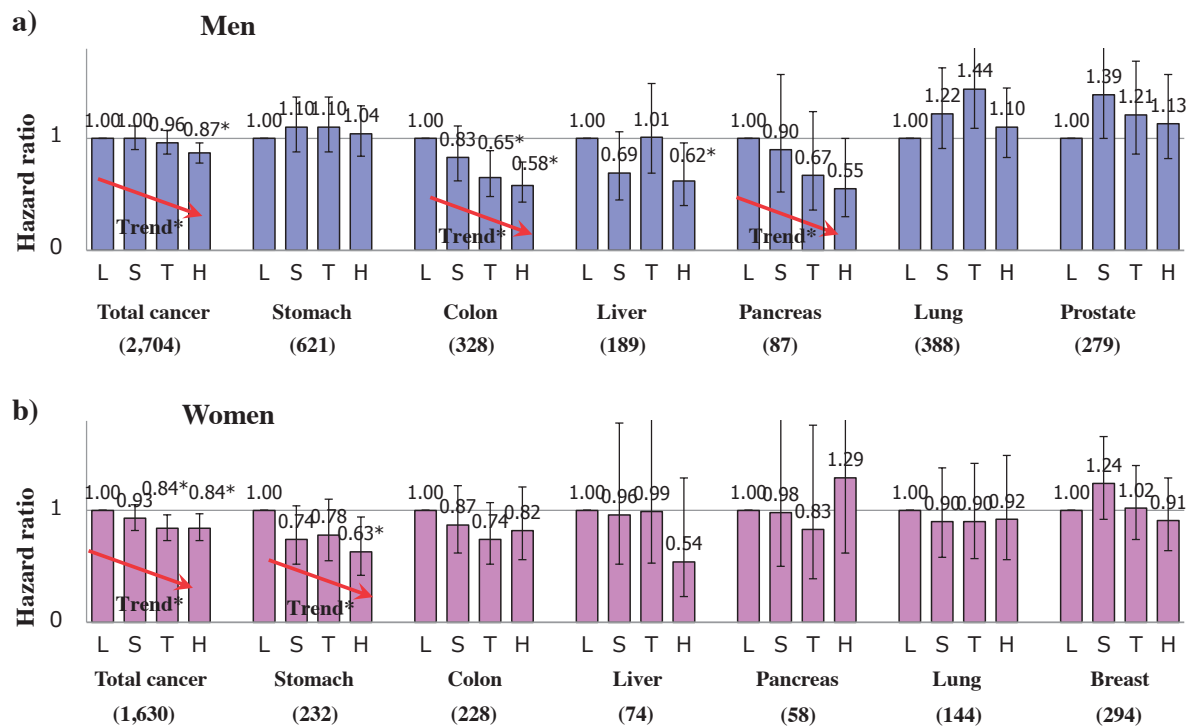


Fig. 1. Hazard ratios for cancer, total and at specific sites, incidence according to daily total physical activity level: JPHC Study.

Multivariate-adjusted hazard ratios were calculated with a Cox proportional hazards model. Hazard ratios were expressed with \pm 95% CI (vertical bar), * for $p < 0.05$ (see arrows for trend test). Quartile of physical activity level: L, lowest; S, second; T, third; H, highest. Quartile median value (METs/day): L, 25.45; S, 31.85; T, 34.25; H, 42.65 in men ($n = 37,898$); L, 26.10; S, 31.85; T, 34.25; H, 42.65 in women ($n = 41,873$). Parentheses indicate the number of cases. JPHC Study, the Japan Public Health Center-based Prospective Study; 95% CI, 95% confidence interval; METs, metabolic equivalents. The figures are made based on the data in Reference 6).

であるから、それまでの死亡は、寿命前に何らかの理由で起こったものと捉えることができる。1995年～1998年に実施された5年後調査のアンケートに回答した45-74歳の男女約8万3千人を、2005年まで追跡し、身体活動量の多少とその後の死亡リスクとの関連を検討した⁷⁾。約9年の追跡期間中に、男性3,098人、女性1,466人が死亡した。

男女とも、身体活動量が多いグループほど、死亡リスクが低下した (Fig. 2)。身体活動量の最小グループと比較した場合、最大グループの死亡リスクは、男性で0.73倍、女性で0.61倍と、統計学的有意に低下していた。年齢や余暇の運動の頻度で分けても、同じような結果を示したが、肥満度と体格指数 (body mass index: BMI) により分けてみると、27より大きいグループでは身体活動による死亡リスク低下の度合いが小さかった。

死因別に見ると、男性では、がん死亡リスクは身体活動量最大グループで0.80倍、心疾患死亡リスクは最大グループで0.72倍と顕著な低下が見られたが、脳血管疾患については、死亡リスクの低下は見られなかった。女性では、身体活動量最大グループでのがん死亡リスクは0.69倍と低下し、心疾患と脳血管については、統計学的有意性が無いものの、死亡リスクの低下傾向が見られた。研究開始から3年以内の死亡者を除いて分析したが、男性で死亡リスク低下の度合いが若干弱まるものの有意な低下に変わりなく、女性では結果は変わらなかった。

5. 身体活動とがん： メカニズム、特に、インスリン抵抗性との関係

身体活動のがん予防や健康への効果については、肥満の解消、免疫機能の増強、便の腸内通過時間の短縮、胆汁酸代謝への影響などのメカニズムが考えられているが、近年、インスリン抵抗性との関係が注目されている⁸⁾。

多目的コホート研究において、1990年～1994年に実施したベースライン調査アンケートに回答した40～69歳の男女約10万人について、糖尿病既往歴とその後の全部位及び主要部位別にみたがん罹患との関連を検討した⁹⁾。約11年間の追跡期間中に男性3,907人、女性2,555人が何らかのがんに罹患した。糖尿病既往なしの人と比べ、糖尿病既往ありの人 (男性の7%、女性の3%) では何らかのがんに罹患するリスクが、男性で1.27倍、女性で1.21倍ほど高かった。部位別にみると、糖尿病既往ありの人が特にかかりやすかったのは、男性では肝臓、腎臓、膵臓、結腸、胃のがん、女性では胃、肝臓、卵巣のがんだった。即ち、先に記した身体活動量が高いとリスクが低下するがんと、男性の肝臓、膵臓、結腸のがん、女性の胃がんは共通している。

また、多目的コホート研究において、大腸がん罹患した症例375例 (男性196、女性179) と大腸がん罹患し

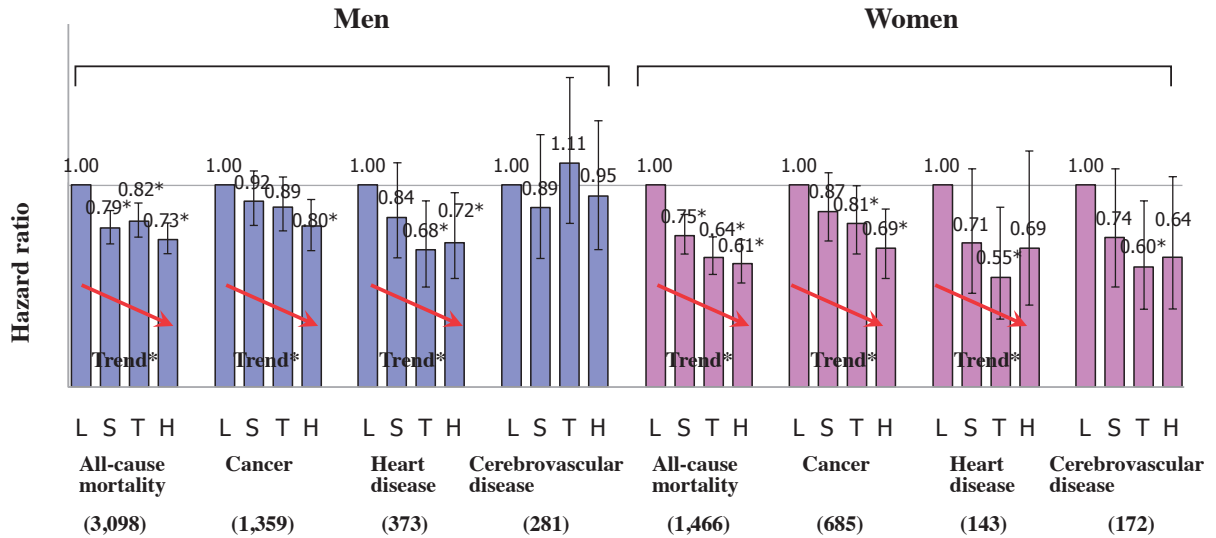


Fig. 2. Hazard ratios for all-cause and major specific-cause mortality according to daily total physical activity level: JPHC Study.

Multivariate-adjusted hazard ratios were calculated with a Cox proportional hazards model. Hazard ratios were expressed with \pm 95% CI (vertical bar), * for $p < 0.05$ (see arrows for trend test). Quartile of physical activity level: L, lowest; S, second; T, third; H, highest. Quartile median value (METs/day): L, 25.45; S, 31.85; T, 34.25; H, 42.65 in men ($n = 39,183$); L, 26.10; S, 31.85; T, 34.25; H, 42.65 in women ($n = 43,851$). JPHC Study, the Japan Public Health Center-based Prospective Study; CI, confidence interval; METs, metabolic equivalents. The figures are made based on the data in Reference 7).

ていない年齢・性別・居住地域・採血時の条件をマッチさせた無作為に選んだ対照 750 例について、ベースライン調査時に採取して保存していた血漿を用いて C-ペプチドを測定して比較した¹⁰⁾。その結果、男性では、C-ペプチド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 3.2 倍で、値の高いグループほどリスクが徐々に高くなる関連がみられた。この関係は、特に、結腸がんにおいて強かった。ただし、女性では関連がみられなかった。

C-ペプチドは、体内でインスリンを生成する過程で生じる副産物で、血中 C-ペプチド測定は、インスリン測定の代用となると考えられている。従って、インスリン抵抗性が結腸がんのリスクを高め、インスリン抵抗性を改善することが期待される身体活動が、結腸がんのリスクを低下させるというメカニズムを裏付ける。すなわち、膵臓から分泌されるインスリンの作用が不足すると、それを補うために高インスリン血症やインスリン様成長因子 I (insulin-like growth factor-I; IGF-I) の増加が生じ、これが結腸や肝臓、膵臓などの部位における腫瘍細胞の増殖を刺激したり、アポトーシスを阻害したりして、発がんに関与すると推察される。また、インスリン抵抗性の状態になると、肝臓からの性ホルモン結合グロブリンの合成が低下することにより、遊離型エストロゲンが増加し、乳房や子宮体部のがんのリスクを上げる可能性も指摘されている。

いずれにせよ、身体活動によるがん予防効果は、単に肥満の解消によって肥満を原因とするがんが減少することによってのみもたらされるわけではなさそうである。日常的な身体活動の向上は体形に関係なく、したがって肥満の割

合が比較的少ない日本人にとっても効果的であることが期待出来る。

6. 健康に良い身体活動

身体活動量は多ければ多いほど健康的なのか（用量反応関係）についてのエビデンスについては十分あるわけではないが、身体活動量とがん死亡リスクとの関連を検討した 32 のコホート研究のメタ解析では、週 10 METs・時あたりがん死亡リスクが 7% 低下するという関連が示されている。即ち、なるべく多いことが好ましいというエビデンスではあるが、10～20 METs・時間より多い身体活動量では、リスク低下は鈍化する傾向にあった¹¹⁾。また、多目的コホート研究においては、循環器疾患との関連において、広い範囲で用量反応関係を検討しているが、脳卒中や冠動脈疾患のいずれも、「座っている」「立っている」時間以外の 1 日の身体活動量が増加するとリスクが低下していたが、5～10 METs・時で最大のリスク低下が得られ、それ以上では効果が認められなく、脳卒中ではリスクが上がる可能性が示唆された (Fig. 3)¹²⁾。このように適度の身体活動によりリスクが大きく低下し、その後のリスク低下が鈍化する傾向は、様々な疾患に対して網羅的に実施した用量反応メタ解析において、結腸がん、糖尿病、虚血性心疾患、虚血性脳卒中に共通に認められている¹³⁾。

世界がん研究基金においては、身体活動とがんに関する因果関係評価に基づいて、がん予防のために「より多く歩いたり、座っている時間を減らしたりしながら、日常生活

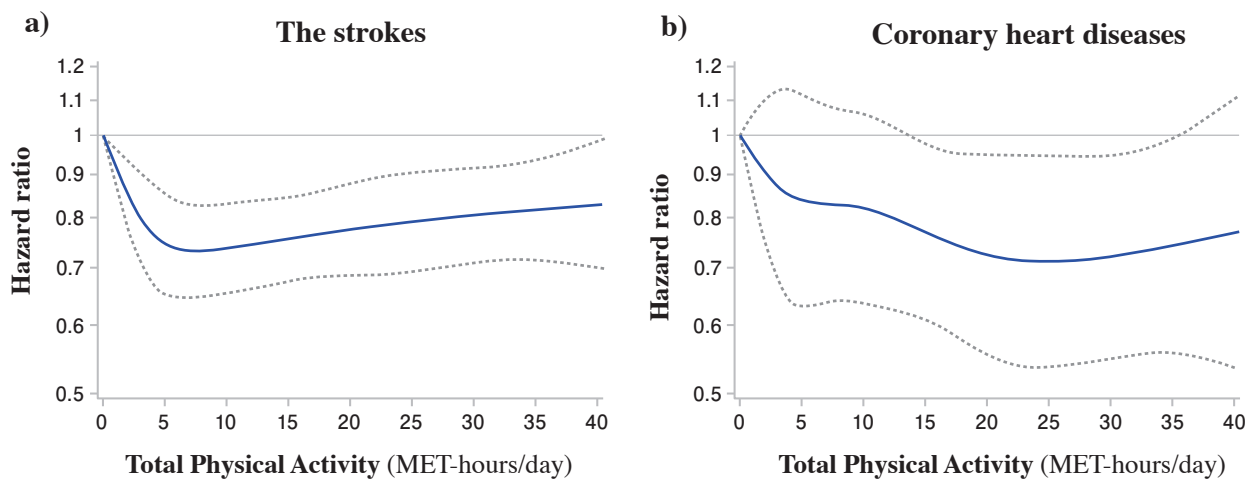


Fig. 3. Multivariable-adjusted associations of daily total physical activity level with cardiovascular outcomes in men and women: JPHC Study.

During the 12-years of follow-up for the 74,913 participants, 3,345 incident cases of CVD are documented, including **a)** the strokes ($n = 2,738$) and **b)** coronary heart diseases ($n = 607$). Solid lines, hazard ratios; dashed lines, 95% CI. Hazard ratios were calculated with a Cox proportional hazards model and were multivariate-adjusted by age, sex, smoking status, ethanol intake, parental history of CVD, sedentary time, and public health area. JPHC, the Japan Public Health Center-based Prospective; CVD, cardiovascular disease; CI, confidence interval; METs, metabolic equivalents. The figures are quoted from Reference 12).

を活動的過ごす」ことを推奨している。また、健康づくりのための身体活動基準 2013 (厚生労働省) では、18～64 歳には、「3 メッツ以上の身体活動を毎日 60 分 (例えば、60 分の歩行)」、3 メッツ以上の運動を毎週 60 分 (例えば、30 分の軽いジョギングを週 2 日)」、65 歳以上には、「強度を問わず身体活動を毎日 40 分 (例えば、40 分の歩行)」を推奨している。即ち、無理のない範囲で、なるべく活動的になることが重要である。

身体活動量を高めることは、結腸がんなどのがんの予防に有効だけでなく、糖尿病や循環器疾患などの予防にもつながり、健康寿命延伸において、重要な健康法の一つである。

利益相反申告

研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

謝辞

本研究の概略は ifia/HFE Japan 2019 (2019 年 5 月 24 日、東京) にて発表した。

参考文献

- 1) World Cancer Research Fund International. Continuous Update Project. <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-cup>.
- 2) Wolin KY, Wolin KY, Yan Y, et al. Physical activity and colon cancer prevention: A meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009; 100: 611-616.
- 3) Lee KJ, Inoue M, Otani T, et al. Physical activity and risk of colorectal cancer in Japanese men and women: The Japan Public Health Center-based prospective Study. *Cancer Causes Control*. 2007; 18: 199-209.
- 4) Takahashi H, Kuriyama S, Tsubono Y, et al. Time spent walking and risk of colorectal cancer in Japan: The Miyagi Cohort study. *Eur J Cancer Prev*. 2007; 16: 403-408.
- 5) Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, et al. Physical activity and colorectal cancer risk: An evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; 42: 2-13.
- 6) Inoue M, Yamamoto S, Kurahashi N, et al. Daily total physical activity level and total cancer risk in men and women: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol*. 2008; 168: 391-403.
- 7) Inoue M, Iso H, Yamamoto S, et al. Daily total physical activity level and premature death in men and women: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). *Ann Epidemiol*. 2008; 18: 522-530.
- 8) Tsugane S, Inoue M. Insulin resistance and cancer: Epidemiological evidence. *Cancer Sci*. 2010; 101: 1073-1079.
- 9) Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1871-1877.
- 10) Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, et al. Plasma C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding proteins and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: The Japan public health center-based prospective study. *Int J Cancer*. 2007; 120: 2007-2012.
- 11) Li Y, Gu M, Jing F, et al. Association between physical activity and all cancer mortality: Dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. 2016; 138: 818-832.
- 12) Kubota Y, Iso H, Yamagishi K, et al. Daily total physical activity and incident cardiovascular disease in Japanese men and women: Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Circulation*. 2017; 135: 1471-1473.
- 13) Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: Systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*. 2016; 354: i3857.