

16指-2 多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究

主任研究者 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 津 金 昌 一 郎

研究成果の要旨

コホート対象者14万人について、平成15年末迄の追跡調査を行い、累計で10,717名の死亡、13,804名の対象市町村外在住者、676名の不明者、そして、9,359のがん罹患、2,957の脳卒中罹患、929の急性死を含む心筋梗塞罹患を把握した。また、一部地域で10年後アンケート調査を実施し、データ・ベース構築を行った。ベースライン調査に基づいて、喫煙、飲酒、BMIと日本人のがん罹患リスクとの関連およびそれらの要因の日本人における寄与度を定量的に評価した他、高塩食品摂取や食パターン・緑茶摂取と胃がん罹患リスクとの関連、野菜・果物摂取と肺がん罹患リスクとの関連、魚摂取と大腸がん罹患リスクとの関連、喫煙及び飲酒と脳卒中発症との関連などを明らかにした。さらに、研究概要・成果について、ホームページやメーリングリストなどを通じて引き続き情報公開を行った。さらに、本研究において保存しているバッフィー・コートを用いた遺伝子環境交互作用研究を実施することの可能性について、医学、マス・メディア、法律、生命倫理など多視野から検討するための遺伝子解析研究実施検討委員会を発足させた。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
津金 昌一郎	国立がんセンターがん予防・検診研究センター 部長	コホート研究の総括
井上 真奈美	国立がんセンターがん予防・検診研究センター 室長	コホート地域の調査総括
岡山 明	国立循環器病センター 部長	コホート地域の住民調査（国循環検診群）
小泉 明	岩手県二戸保健所 所長	コホート地域の住民調査（岩手県二戸地域）
古杉 譲	秋田県横手保健所 所長	コホート地域の住民調査（秋田県横手地域）
渡辺 庸子	長野県佐久保健所 所長	コホート地域の住民調査（長野県佐久地域）
伊禮 壬紀夫	沖縄県中部保健所 所長	コホート地域の住民調査（沖縄県中部地域）
伊藤 史子	葛飾区保健所 所長	コホート地域の住民調査（東京都葛飾地域）
藤枝 隆	茨城県水戸保健所 所長	コホート地域の住民調査（茨城県水戸地域）
片桐 幹雄	新潟県柏崎保健所 所長	コホート地域の住民調査（新潟県柏崎地域）
一居 誠	大阪府吹田保健所 所長	コホート地域の住民調査（大阪府吹田地域）
石川 善紀	高知県中央東保健所 所長	コホート地域の住民調査（高知県中央東地域）
井出 芙蓉美	長崎県上五島保健所 所長	コホート地域の住民調査（長崎県上五島地域）
高江洲 均	沖縄県宮古保健所 所長	コホート地域の住民調査（沖縄県宮古地域）
磯 博康	筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授	コホート研究における循環器疾患関連要因に関する研究

岡田 克俊 愛媛大学医学部 講師
坪野 吉孝 東北大学大学院法学研究科 教授

コホート研究における健診データの活用に関する研究
コホート研究における栄養素成分の健康影響に関する研究

総括研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、様々な地域の住民から構成された約14万人の日本人大規模集団の20年間にわたる長期追跡調査によって、がん、脳卒中、心筋梗塞、糖尿病、呼吸器疾患、腎疾患、自殺など国民の生活の質の低下や平均寿命前の死亡に帰結する様々な疾病の危険要因を明らかにし、国民の健康の維持・増進に役立つエビデンスを構築し、生活習慣の改善による疾病予防の可能性について明らかにすることである。具体的には、国内11保健所との共同研究により、各保健所管内の成人男女住民から、生活習慣や各種健康指標に関する情報や試料を、アンケートや健康診査などの方法により収集し、同時に、異動や死亡・疾病罹患などについて体系的に把握する。アンケート調査は、ベースライン時、5年後、10年後の3回、また、健康診査データや血液の収集・保存はベースライン時と5年後の2回実施し、生活習慣や血液成分の経年的変化についても情報を得る。生活習慣などの要因を把握した後に、がん・循環器疾患をはじめ、糖尿病・白内障など多くの生活習慣病罹患との関連を検討する。

今年度は、主に追跡調査（死亡、異動、がん・循環器疾患罹患の把握）を継続しているが、一部の対象者（東京葛飾、国立循環器病センター計画群）については、10年後アンケート調査を実施する。また、各地域の追跡調査の円滑化と情報還元などを行うために、地域ごとに研究調査の運営関係者を対象に地域連絡会議を開催する。さらに、本研究で得られている血液試料を用いた遺伝子解析研究のあり方について検討するため遺伝子解析研究実施検討会を組織する。

追跡収集したアンケートや健康診断データを用いて、死亡及び、がん、脳卒中、心筋梗塞などの疾患と生活習慣との関連について解析を進める。また本研究の質を確保するため、各種の収集情報の妥当性や特性を評価するための基礎的研究を進行させる。さらに、厚生労働科学研究「厚生労働省多目的コホート班との共同による糖尿病実態及び発症要因の研究」班（門脇班）と共同して、糖尿病の発症要因およびがん循環器疾患発症のリスク要因としての糖代謝異常の2つのテーマに関する研究を、糖尿病に関する追加質問調査、HbA1cの測定とその標準化

などを導入することにより実施する。

2 研究成果

1) コホート研究のためのデータ収集

(1) 対象者の追跡

死亡と異動：平成15年1年間及び平成15年末時点での対象者の死亡と異動（転出・再転入）の状況を表にまとめた。対象者140,420名（研究開始後に判明した非対象者255名を除いた追跡対象者140,165名）のうち、10,717名の死亡者（7.6%）、13,804名の転出者（9.8%）、676名の不明・職権消除者が確認された。また、転出者の異動・生死を把握する目的で、転出してから5年を経過する1,628名を対象に住民票照会を実施した。

死因：2003年末日までの死亡の死因について把握するために、厚生労働省大臣官房統計情報部を通じて総務省より、人口動態調査の目的外使用の許可を得た。この結果、2003年末日までの対象者の死因内訳は、がん4,404名、心疾患1,313名、脳血管疾患1,184名となり、合計6,901名が、がん・循環器疾患により死亡した。

疾病登録：平成17年3月時点での対象者の疾病罹患についての登録実績を表に示した。9,359例のがんが登録され、同時期のがん死亡数に対する比（I/D比）は2.3、死亡票のみからの登録割合は5.3%と高精度であった。また、2,957例の脳卒中、602例の心筋梗塞、327例の急性死登録があった。

(2) 10年後調査アンケート調査

平成16年度にはコホート の東京葛飾地域平成6年度参加者とコホート の国立循環器病センター計画健診群について10年後調査のアンケート調査を実施した。この結果、コホート については44,456名（回答率72%）、コホート については55,071名（回答率70%）、合計99,527名（回答率71%）の回答が得られた。アンケート回答者には、食事頻度調査より推定した栄養摂取量計算結果を返却した。

(3) 地域連絡会議

本年度より、各地域の追跡調査の円滑化と情報還元などを行うために、各対象地域において、府県、保健所、市区町村、協力医療施設など、本研究の運営関係者を対象とした地域連絡会議を開始した。

1 6 指 - 2 多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究

		対象数	追 跡 状 況					疾病登録状況			
			平成 15 年 1 年間		平成 15 年迄累積			平成 17 年 3 月時点			
			死亡数	転出数	死亡者数	転出者数	不明者数	がん	脳卒中	心筋梗塞	急性死
コ ホ ー ト	地域住民コホート	54,498	405	189	4,196	4,824	427	4,279	1,705	317	151
	岩手県二戸	12,291	90	22	1,087	936	112	786	394	44	72
	秋田県横手	15,782	108	44	1,185	1,164	108	1,428	482	64	29
	長野県佐久	12,219	87	34	835	914	76	1,104	384	73	23
	沖縄県中部	14,206	120	89	1,089	1,810	131	961	445	136	27
	大都市コホート	7,097	20	8	180	661	25				
	東京都葛飾	7,097	20	8	180	661	25	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず
コ ホ ー ト	地域住民コホート	62,398	640	298	5,491	4,853	144	4,375	1,204	258	171
	茨城県水戸	21,488	218	87	1,852	1,167	72	1,464	411	85	74
	新潟県柏崎	3,571	38	11	288	148	0	273	77	11	18
	高知県中央東	8,606	82	36	657	612	22	403	91	36	19
	長崎県上五島	14,624	171	72	1,603	1,504	14	1,336	324	67	43
	沖縄県宮古	14,109	131	92	1,091	1,422	36	899	301	59	17
	大都市コホート	16,427	85	257	850	3,466	80	705	48	27	5
	大阪府吹田	9,747	38	176	276	2,398	27	229	13	5	2
	国循環計画検診	6,680	47	81	574	1,068	53	476	35	22	3
合 計		140,420	1,150	752	10,717	13,804	676	9,359	2,957	602	327

2) 生活習慣と死亡・疾病罹患との関連についての解析
地域住民コホートについてベースライン調査垂アンケートで得られた情報とこれまでの追跡における死亡やがん・脳卒中罹患との関連についての検討を行った。

以下に、2004 年に刊行された主な研究成果を示す。

食塩・塩蔵食品摂取と胃がん罹患との関連 (Br. J. Cancer, 90: 128-134, 2004): 食塩摂取量で 5 分位に分けたところ、男性では食塩摂取量と胃がんリスクとの間に量反応関係が見られた (傾向 $p<0.001$) が、女性ではそのような関係は見られなかった (傾向 $p=0.48$)。しかし塩蔵魚卵など高塩分濃度食品摂取については、男女とも摂取頻度の増加による明確なリスクの増加が観察された。

飲酒と脳卒中発症との関連 (Stroke, 35: 1124-1129, 2004): 1 日 3 合以上の飲酒者は月 1-3 日飲酒者と比較して脳卒中発症リスクが 68%増加し、特に出血性脳卒中で関連が強かった (相対危険度 2.15、95%信頼区間 1.22-3.79)。一方脳梗塞では、リスク上昇はみられず、1 日 1 合未満の飲酒者では月 1-3 日飲酒者に比較し約 4 割リスクが低下していた (相対危険度 0.59、95%信頼区間 0.37-0.93)。

喫煙とがん全体の罹患との関連 (Prev. Med., 38: 516-522, 2004): 喫煙者のがん全体の罹患リスクは非喫煙者と比較して男性で 1.64 倍 (95%信頼区間 1.48-1.82)、

女性で 1.46 倍 (1.21-1.75) 高くなり、男性の 29%、女性の 3%のがんは喫煙に起因していると示唆された。さらに日本人のがん全体の約 9 万人は喫煙が原因で起こっていると推計された。

食生活パターンと胃がん罹患との関連 (Int. J. Cancer, 110: 435-442, 2004): 日本人の食生活パターンを伝統型、健康型、欧米型に分類し、各型で 4 分位に分けると、胃がん罹患リスクは伝統型群で増加し (最高 4 分位の相対危険度 (95%信頼区間): 男性 2.88 (1.76-4.72)、女性 2.40 (1.32-4.35))、女性の健康型群で低下した (最高 4 分位の相対危険度 0.56、95%信頼区間 0.32-0.96、傾向 $p=0.03$)。

野菜・果物摂取と肺がん罹患との関連 (Cancer Causes Control, 15: 349-357, 2004): 野菜・果物を多くとっている群でも肺がんの罹患リスクは低下しなかった。

喫煙と脳卒中発症との関連 (Stroke, 35: 1248-1253, 2004): 喫煙者は非喫煙者に比較し男性で 1.27 倍 (95%信頼区間 1.05-1.54)、女性で 1.98 倍 (1.42-2.77) 脳卒中発症リスクが増加し、特にくも膜下出血でリスク上昇が顕著であった (相対危険度 (95%信頼区間): 男性 3.60 (1.62-8.01)、女性 2.70 (1.45-5.02))。男性では、ラクナ梗塞や大血管脳梗塞のリスクも上昇していた。

緑茶と胃がん罹患との関連 (Cancer Causes Control, 15: 483-491, 2004): 女性で緑茶を 1 日 5 杯以上飲む群

で胃がんのリスクは3割低下し、この傾向は胃の下2/3部位のがんでのみ観察された（最頻摂取群の相対危険度（95%信頼区間）：0.51（0.30-0.86））。

BMI とがん全体の罹患との関連（Cancer Causes Control, 15: 671-80, 2004）：がん全体の罹患への影響はやせている場合に大きく、肥満度が高い場合の影響は明確でなかった（相対危険度（95%信頼区間）：BMI14.0-18.9：1.29（1.08-1.54）、30.0-39.9：1.22（0.92-1.61））、欧米と比較してやせているわが国では、肥満だけでなくやせを予防する必要性が示唆された。

魚・n-3 脂肪酸摂取と大腸がん罹患との関連（Nut. Cancer, 49: 32-40, 2004）：魚を多く摂取していても、大腸がんのリスクは低下せず、n-3 系と n-6 系の脂肪酸の比（n-3/n-6）と大腸がんとの関連もみられなかった。

以上が、2004 年に刊行された主な研究成果であるが、2005 年に入ってから、「飲酒とがん全体の罹患率との関連」、「喫煙・受動喫煙と乳がん罹患との関連」、「コーヒー摂取と肝がん罹患との関連」、「喫煙と自殺との関連」、「飲酒と2型糖尿病との関連」、「食パターンと大腸がんとの関連」についての研究について論文を刊行、または受理されている。

3) 研究概要・成果の対象者への還元と社会への情報公開

研究対象者にたいしては、ニュースレターを随時配布し、研究成果や一般的健康情報を提供している。また本研究の概要や研究成果について、インターネット・ホームページ上においても、広く社会に公開している（<http://epi.ncc.go.jp/jphc/>）。さらに、ホームページでは新たな試みとして、登録制により誰でも情報入手が可能なリサーチニュースの配信を開始した。

3 倫理面への配慮

本研究は、対象者に対する何らかの介入を行うことのない観察型疫学研究であるため倫理上問題になる側面は大きくはないと思われるが、個人情報を取り扱っているため、データの収集・管理・公開については、説明による同意取得や情報の安全保護などを原則として、格別の配慮をしている。また、研究内容や成果などについて、研究対象者・関係者には定期的なニュースレターやパンフレットなどにより、一般向けにはインターネット・ホームページなどを用いて、可能な限り多くの情報を公開するよう努めている。

また、近年の個人情報保護など研究に対する倫理面へ

の配慮の必要性に鑑み、本研究の研究計画書について平成13年度に改訂し、さらに、個人情報保護に関する法律や健康増進法などの制定を受け、平成16年度に研究計画書を修正し、平成13年10月18日に及び平成16年7月15日に国立がんセンター倫理審査委員会の承認を受けている。さらに、「疫学研究に関する倫理指針」に対応するために、資料提供側の医療機関においても、本研究班に対する医療情報の提供に関する倫理審査手続きを実施している。

さらに、本研究で保存しているバッフィー・コートを用いて遺伝子多型解析を行い、遺伝子環境交互作用研究を実施することの可能性を、医学、マス・メディア、法律、生命倫理など多視野から検討するために、本年度より、遺伝子解析研究実施検討委員会を発足させた。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Tsugane, S., et al., Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. Br. J. Cancer, 90: 128-134, 2004.
2. Iso, H., Tsugane, S., et al., Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. Stroke, 35: 1124-1129, 2004.
3. Inoue, M., Tsugane, S., et al., Impact of tobacco smoking on subsequent cancer risk among middle-aged Japanese men and women: data from a large-scale population-based cohort study in Japan-the JPHC study. Prev. Med., 38: 516-522, 2004.
4. Kim, MK., Tsugane, S., et al., Prospective study of three major dietary patterns and risk of gastric cancer in Japan. Int. J. Cancer, 110: 435-442, 2004.
5. Liu, Y., Tsugane, S., et al., Vegetables, Fruit Consumption and Risk of Lung Cancer among Middle-Aged Japanese Men and Women: JPHC Study. Cancer Causes Control, 15: 349-357, 2004.
6. Mannami, T., Iso, H., Okada, K., Tsugane, S., et al., Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. Stroke, 35:

- 1248-1253, 2004.
 7. Sasazuki, S., Inoue, M., Tsugane, S., et al., Green Tea Consumption and Subsequent Risk of Gastric Cancer by Subsite: The JPHC Study. *Cancer Causes Control*, 15: 483-491, 2004.
 8. Inoue, M., Tsugane S., et al., Impact of Body Mass Index on the Risk of Total Cancer Incidence and Mortality Among Middle-Aged Japanese: Data from a Large-Scale Population-Based Cohort Study - The JPHC Study. *Cancer Causes Control*, 15: 671-80, 2004.
 9. Kobayashi, M., Tsubono, Y., Tsugane, S., et al., Fish, Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids, and Risk of Colorectal Cancer in Middle-Aged Japanese: The JPHC Study. *Nut. Cancer*, 49: 32-40, 2004.
 10. Waki, K., Kadowaki, T., Tsugane, S. et al., Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort I. *Diabetic Med.*, 22: 323-331, 2005.
 11. Hanaoka, T., Tsugane, S., et al., Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. *Int J Cancer*, 114: 317-322, 2005.
 12. Inoue M, Tsugane S. Impact of alcohol drinking on total cancer risk: data from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Br J Cancer* 92: 182-187, 2005.
 13. Inoue, M., Tsugane, S., et al., Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: A prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst*, 97: 293-300, 2005.
 14. Iwasaki, M., Tsugane, S. et al., Cigarette smoking and completed suicide among middle-aged men: a population-based cohort study in Japan. *Ann. Epidemiol.*, (In press)
 15. Kim, M.K., Tsugane, S., et al., Dietary patterns and subsequent colorectal cancer risk by subsite: a prospective cohort study. *Int. J. Cancer*, (In press)
1. 津金昌一郎(編) 多目的コホートによる がん・循環器疾患の疫学研究 -5 年後調査データ集-, マイライフ社、2004.