

## 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16年末迄の追跡調査を行い、累計で11,776名の死亡、14,447名の対象市町村外在住者、782名の不明者、そして、10,336のがん罹患、3,492の脳卒中罹患、698の心筋梗塞罹患、364の急性死を把握した。また、コホートI地域で15年後アンケート調査を実施した。ベースライン調査に基づいて、野菜果物摂取・食パターン・BMI・身長と大腸がん罹患リスクとの関連、女性ホルモン関連要因と肺がん罹患リスクとの関連、喫煙・受動喫煙と乳がん罹患リスクとの関連、コーヒー摂取と肝がん罹患リスクとの関連、飲酒と2型糖尿病リスクとの関連、喫煙と自殺リスクとの関連などを明らかにした。研究概要やこれらの研究成果について、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。

### 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 (国循検診群)
橋本 功	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)
永井 伸彦	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)
宮川 幸昭	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)
崎山 八郎	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)
東海林 文夫	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)
鈴木 昌也	新潟県長岡保健所 所長	コホート地域の住民調査 (新潟県長岡地域)
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	*1 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授 *2 大阪大学大学院医学研究科 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	コホート研究における健診データの活用に関する研究

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栄養素成分の健康影響に関する研究

\*1:平成17年4月1日～平成17年6月30日

\*2:平成17年7月1日～平成17年3月31日

## 研究報告

### 1 研究目的

本研究班の目的は、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、各保健所管内の中老年男女住民から、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との関連を検討する。

### 2 研究方法

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）を継続する。また、研究対象者にニューズレターを送付し、同時にコホートI地域において15年後のアンケート調査を実施する。いくつかの保健所地域において緑内障調査及び歯周病調査を実施する。さらに、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、糖尿病、白内障などの疾患と生活習慣との関連について解析を進める。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。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。健康科学総合研究事業「たばこに関する科学的知見の収集に関する研究」班と共同して、喫煙と各種死因との関連に関する研究成果を提供する。また、第3次対がん総合戦略研究事業「生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価」班において実施しているわが国におけるがんの要因の要約評価に、本研究における喫煙、飲酒及び野菜・果物と全がん及び主要部位がんとの関連に関する成果を提供する。

さらに、保存しているバッフィコートを用いた遺伝子多型解析による遺伝子環境相互作用研究の実行可能性については、昨年度に研究班内に発足させた遺伝子解析研究実施検討委員会において、医学、マス・メディア、法律、生命倫理など多視野からの検討を進める。

### 3 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

①死亡と異動:平成16年1年間及び平成16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、11,776名の死亡者(8.4%)、14,447名の転出者(10.3%)、782名の不明・職権消除者が確認された。

②死因:現在、2004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に人口動態調査の目的外使用を申請中である。承認が得られ次第、死因内訳について集計を行う予定である。

③疾病登録:平成18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。10,336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、3,492例の脳卒中、698例の心筋梗塞、364例の急性死登録があった。

④15年後アンケート調査:今年度には葛飾区を除くコホートI地域対象者について15年後の健康状態を把握するために、アンケート調査を実施した。これまでに、本調査対象者48,895名のうち18,932名(38.8%)の回答

		対象数	追跡状況					疾病登録状況		
			平成16年1年間		平成16年迄累積			平成18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
コホート I	地域住民コホート	54,498	448	187	4,470	4,985	447	4,714	1,842	349
	岩手県二戸	12,291	118	38	1,205	969	112	851	420	48
	秋田県横手	15,782	131	34	1,317	1,198	107	1,608	534	70
	長野県佐久	12,219	106	35	942	938	77	1,179	384	73
	沖縄県中部	14,206	93	80	1,186	1,880	151	1,076	504	158
	大都市コホート	7,097	21	37	202	722	43			
	東京都葛飾	7,097	21	37	202	722	43	実施せず	実施せず	実施せず
コホート II	地域住民コホート	62,398	611	281	6,138	5,063	178	4,917	1,565	305
	茨城県水戸	21,488	205	88	2,065	1,245	81	1,626	489	107
	新潟県長岡	3,571	50	19	341	165	0	318	77	12
	高知県中央東	8,606	91	53	755	658	24	445	140	38
	長崎県上五島	14,624	141	34	1,752	1,513	26	1,591	411	83
	沖縄県宮古	14,109	124	87	1,225	1,482	47	937	448	65
	大都市コホート	16,427	102	239	966	3,677	114	705	85	44
	大阪府吹田	9,747	32	177	318	2,549	51	229	15	7
	国循計画検診	6,680	70	62	648	1,128	63	476	70	37
合計		140,420	1,182	744	11,776	14,447	782	10,336	3,492	698

が得られている。

## (2) その他の追跡に伴う調査や活動

①糖尿病追跡調査：5年前に行った糖尿病有病率調査時からの糖尿病の新発生率を把握し、それにより、わが国における糖尿病の年間発生率を推定するための基礎資料を得るため、平成17年度は、岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部及び長崎県上五島の保健所地域において、2回目の糖尿病調査を実施した。

②地域連絡調整会議及び対象者向け講演会：各地域の追跡調査の円滑化と情報還元を行うために、各対象地域において、都府県、保健所、市区町村、協力医療施設、地区医師会など、本研究の運営関係者を集めた地域連絡調整会議や対象者向け講演会を実施した。

③医療機関における診療情報の研究班への情報提供に関する倫理審査：本研究におけるエンドポイントである疾病罹患情報をもれなく把握するために、本研究対象者のがん・循環器疾患を診断・治療していると予想され、診療情報の研究班への情報提供について、倫理審査委員会の承認を得ていなかった幾つかの医療機関について、倫理審査を申請し、倫理審査委員会からの承認を得た。これらの医療機関については協力医療機関に追加した。

## 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及び5年後ア

ンケート調査で得られた情報と、これまでの追跡における死亡やがん・脳卒中・心筋梗塞罹患などとの関連について検討をおこなった。以下に、平成17年に刊行された主な研究成果を示す。

①飲酒と2型糖尿病との関連 (Diabet Med 22:323-331, 2005)：男性では、特にBMIが22以下のやせている群で飲酒との関連がより強く観察され、糖尿病リスクは、飲酒しない群と比較し、エタノール摂取1日23.1-46.0gの群では1.91倍(95%信頼区間1.05-3.46)、1日46.1g以上の群では、2.89倍(1.63-5.11)高かった。

②喫煙・受動喫煙と乳がんとの関連 (Int J Cancer 114:317-322, 2005)：喫煙せず受動喫煙もない女性と比較し喫煙している女性では乳がん罹患リスクが1.9倍(95%信頼区間1.0-3.6)高かった。この傾向は閉経前女性で顕著にみられ、喫煙経験はないが受動喫煙ありの場合、乳がん罹患リスクは2.6倍(1.3-5.2)、喫煙経験ありの場合には3.9倍(1.5-9.9)、さらに職場での受動喫煙ありの場合に顕著なリスク上昇が観察された。

③飲酒とがん全体の罹患との関連 (Br J Cancer 92:182-187, 2005)：男性ではときどき飲む群と比較し、日本酒換算で1日2-3合飲酒する群でがん全体の罹患リスクが1.43倍(95%信頼区間1.17-1.75)、1日3合以上飲酒する群で1.61倍(1.32-1.97)上昇し、1日2合以上の飲酒を避けることにより男性に発生するがん12.5%

が予防可能であることが示唆された。

④喫煙と自殺との関連 (Ann Epidemiol 15: 286-292, 2005) : 男性で 60pack-year 以上の喫煙者では、非喫煙者と比較して、自殺リスクが 2.1 倍 (95%信頼区間 1.1-4.0) 高く、喫煙本数や年数が多いほどリスクは上昇していた (傾向  $p=0.036$ )。

⑤コーヒー摂取と肝がん罹患との関連 (J Natl Cancer Inst 97: 293-300, 2005) : コーヒーをほとんど飲まない群と比較し、ほぼ毎日飲む群では肝がんリスクは 0.49 倍 (95%信頼区間 0.36-0.66) と半減していた。1 日の摂取量が増加するほどリスクは低下し (傾向  $p<0.001$ )、1 日 5 杯以上飲む群では、リスクは 0.24 倍 (0.08-0.77) に低下していた。

⑥野菜・果物摂取と大腸がん罹患との関連 (Br J Cancer 92: 1782-1784, 2005) : 野菜・果物を多く摂取している群でも大腸がんのリスクは低下しなかった (最大摂取群の相対危険度: 果物 0.92 倍 (95%信頼区間 0.70-1.19)、野菜 1.00 倍 (0.79-1.27))。

⑦食パターンと大腸がんとの関連 (Int J Cancer 115: 790-798, 2005) : 日本人の食パターンを伝統型、健康型、欧米型に分けると、大腸がん罹患リスクは女性の「伝統型」群 (2.06 倍 (95%信頼区間 1.10-3.84)) 及び「欧米型」群 (2.21 倍 (1.10-4.45)) の両群で増加していた。

⑧BMI・身長と大腸がん罹患との関連 (Cancer Causes Control 16: 839-850, 2005) : 男性では、BMI25 以上で、BMI が増加するほど大腸がんリスクの上昇がみられ (25-26.9 : 1.2 倍, 27-29.9 : 1.4 倍, 30 以上 : 1.5 倍、傾向  $p=0.004$ )、BMI25 以上の肥満を予防すれば、男性の大腸がんの 6.7%が予防できると示唆された。身長と大腸がん罹患リスクとの関連はみられなかった。

⑨女性ホルモン関連要因と肺がん罹患との関連 (Int J Cancer 117: 662-666, 2005) : 初経から閉経までの期間が長いと肺がん罹患リスクが 2 倍増加し、自然閉経でホルモン剤を使用しなかった群と比較して、人工閉経しホルモン剤使用経験のある群で肺がん罹患リスクが 2.40 倍 (95%信頼区間 1.07-5.40) に増加していた。

⑩食事頻度調査 (FFQ) より推定した葉酸摂取量の妥当性 (Nutr J 4: 26, 2005) : FFQ より推定した葉酸摂取量を食事記録法から算出した摂取量と比較したところ、相関係数は男性では 0.49、女性では 0.29 であった。また、この集団のコホート内他集団の摂取量を比較したところ、相関係数は男性では 0.33、女性では 0.42 であり、本研究で用いた FFQ による葉酸摂取量は、内的及び外的に妥当性を保持していると考えられる。

3) 研究成果の対象者への還元と社会への情報公開

本年度には死亡者及び拒否を除く全研究対象者にニュースレターを送付し、研究成果を還元した。また、本年 4 月より個人情報の保護に関する法律が施行されたため、ニュースレター送付の機会を利用して、本研究における対象者の個人情報の取り扱いに関する文書を送付した。本研究の概要や研究成果については、インターネット・ホームページ上やリサーチニュースの配信を通じて広く社会に公開している (<http://epi.ncc.go.jp/jphc/>)。

4 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、個人情報保護関連の法律及び疫学研究の倫理指針に準拠すべく対応をおこなっている。特にさまざまな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、個人情報の保護・安全管理マニュアルを作成して、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。

近年の個人情報保護など研究の倫理面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、平成 16 年度・17 年度に修正し、平成 13 年 10 月 18 日、平成 16 年 7 月 15 日、平成 17 年 9 月 22 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、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依頼している。

さらに、保存しているバッフィコートをを用いた遺伝子多型解析による遺伝子環境相互作用研究については、昨年度に研究班内に発足させた遺伝子解析研究実施検討委員会において、医学、マス・メディア、法律、生命倫理など多視野からの検討を進め、研究計画を倫理審査委員会に申請し、現在審査中である。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Tsugane, S., Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci*, 96: 1-6, 2005.
2. 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.
3. 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.
  4. 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.
  5. Kim M.K., Tsugane, S., et al., Dietary patterns and subsequent colorectal cancer risk by subsite: a prospective cohort study. *Int J Cancer*, 115: 790-798, 2005.
  6. Inoue, M., Tsugane, S., Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J*, 81: 419-424, 2005.
  7. Iwasaki, M., Tsugane, S., et al., Cigarette smoking and completed suicide among middle-aged men: a population-based cohort study in Japan. *Ann Epidemiol*, 15: 286-292, 2005.
  8. Waki, K., 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. *Diabet Med*, 22: 323-331, 2005.
  9. Tsubono, Y., Tsugane, S., et al., No association between fruit or vegetable consumption and the risk of colorectal cancer in Japan. *Br J Cancer*, 92: 1782-1784, 2005.
  10. Otani T., Inoue M., Tsugane S. et al., Body mass index, body height, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer Causes Control*. 16: 839-50, 2005.
  11. Liu, Y., Inoue, M., Tsugane, S., et al., Reproductive factors, hormone use and the risk of lung cancer among middle-aged never-smoking Japanese women: A large-scale population-based cohort study. *Int J Cancer*, 117: 662-666, 2005.
  12. Ishihara, J., Iso, H., Inoue, M., Tsugane, S., et al., Validity of a self-administered food frequency questionnaire (FFQ) and its generalizability to the estimation of dietary folate intake in Japan. *Nutr J*, 4: 26, 2005.
  13. Iso H., Tsugane S., et al. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation*, 113: 195-202, 2006.
  14. Akechi T., Tsugane S., et al. Alcohol consumption and suicide among middle-aged men in Japan. *Br J Psychiatry* 188: 231-236, 2006.
  15. Lee K.J., Inoue M., Tsugane S., et al. Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer: A large-scale population-based cohort study, with a 13-year follow-up in Japan. *Int J Cancer*, 118: 2315-2321, 2006.
  16. Kurahashi N., Inoue M., Tsugane S., et al. Association of body mass index and height with risk of prostate cancer among middle-aged Japanese men. *Br J Cancer*, (in press).
  17. Iwasaki M., Inoue M., Tsugane S., et al. Generalizability of the relative-risk estimates from a well-defined population to the general population. *Eur J Epidemiol*, (in press).
  18. Baba S., Iso H., Okada K., Tsugane S., et al. Cigarette smoking and risk of coronary heart disease incidence among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Eur J Cardiovascular Prev Rehabilitation*, (in press).
  19. Otani T., Inoue M., Tsugane S., et al. Plasma C-Reactive Protein and Risk of Colorectal Cancer in a Nested Case-Control Study: Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev*, (in press).
  20. Otani T., Inoue M., Tsugane S., et al. Dietary fiber intake and subsequent risk of colorectal cancer: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Int J Cancer*, (in press).