

多目的コホート研究 (JPHC Study)

## 肥満度 (BMI) の がん全体の罹患に与える影響 (詳細版)

### 肥満度 (BMI) の がん全体の罹患に与える影響 —厚生労働省研究班による多目的コホート研究—

Impact of body mass index  
on the risk of total cancer incidence  
among middle-aged Japanese men and women

Cancer Causes and Control 15: 671-680, 2004

1 肥満度 (BMI) のがん全体の罹患に与える影響

本内容は、英文雑誌Cancer Causes and Control 2004; 15: 671-680に発表した内容に準じたものです。

## 背景

- 肥満度とがんとの関連
  - 確実 Convincing: 食道、大腸、閉経後乳房、子宮体、腎臓
  - がん全体の死亡に対するリスク
    - 欧米人集団: 研究多 – 肥満による死亡リスクの上昇
    - アジア人集団: 研究少 – やせによる死亡リスクの上昇
  - がん全体の罹患に対するリスク
    - 先行研究なし

## 2 背景

肥満は、糖尿病や循環器疾患、高血圧など様々な疾病と原因と考えられています。そして、食生活習慣の欧米化により、日本でも肥満の健康影響に対する認識が高まってきています。肥満度(BMI)は、がんとも関係していると考えられています。WHO/FAOの最近のレポートによると、肥満は、食道、結腸直腸、閉経後の乳房、子宮体部、腎臓のがんの「確実Convincing」な危険因子とされています。がんを全体としてとらえた場合、肥満度がどの程度影響を及ぼしているかについては、主に欧米人集団で、がんの死亡に焦点を与えた研究がおこなわれてきましたが、その大部分において、肥満によるがん全体の死亡リスクの上昇が見られています。一方、アジア人を対象とした研究は数少なく、そこでは、わが国を含め、やせによる死亡リスクの上昇が見られています。欧米人と日本人を含むアジア人では、肥満度の分布が大変異なっており、欧米人では、割合の少ない「やせ」の人の影響が、アジア人では「肥満」の人の影響が出にくいとも考えられます。肥満度のがん全体の罹患に対するリスクについて検討した研究はこれまでにほとんどなく、肥満ややせが将来のがんのなりやすさに関連しているかは明らかになっていません。

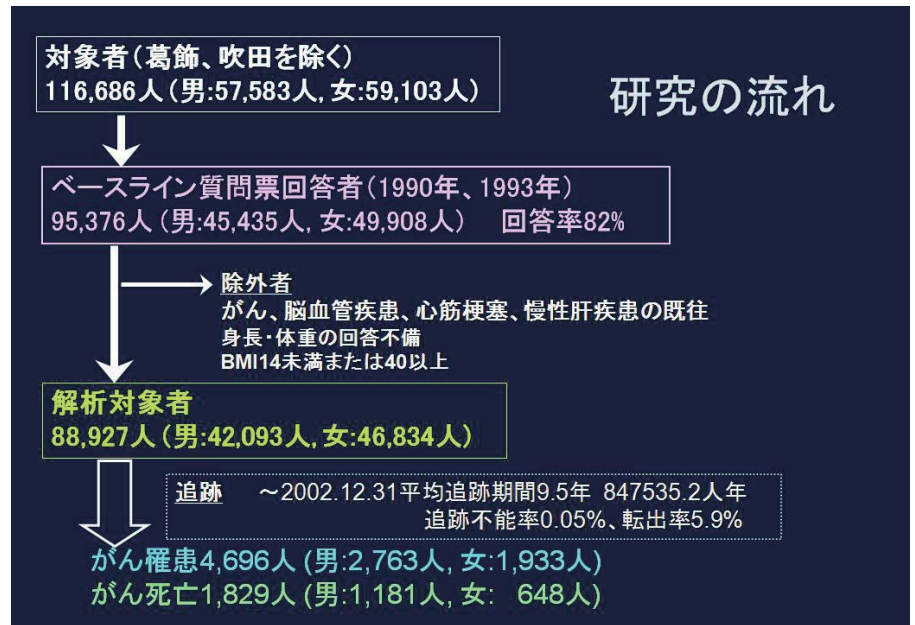
## 目的

- 肥満度(BMI)、特に、やせや肥満の影響は、がんの死亡に特化したものなのか、がんの罹患にも影響を与えるのかについて、検討する。

## 3 目的

そこで、今回私たちは、肥満度(BMI)、特に、やせや肥満の影響は、がんの死亡に特化したものなのか、がんの罹患にも影響を与えるのかについて、検討しました。

## 研究の流れ



### 4 研究の流れ

## 対象

- JPHC研究対象者 (葛飾、吹田除く) のうち、
  - ベースラインアンケート調査回答者 (1990、1993年)
  - 自己申告による身長・体重の情報のある者 (BMI14未満または40以上の者は除外)
  - がん、脳卒中、心筋梗塞、慢性肝疾患の既往のない者

上記条件を満たす解析対象者:

**88,927人 (男:42,093人, 女:46,834人)**

### 5 対象

対象は、JPHC研究対象者のうち東京葛飾地域と大阪吹田地域と除く40-69歳の男女です。このうち1)1990年及び1993年におこなわれたベースラインアンケート調査に回答した者、2)自己申告による身長・体重の情報のある者、3)がん、脳卒中、心筋梗塞、慢性肝疾患の既往のない者、4)情報の信頼性が低いBMI14未満または40以上でない者、の条件をすべて満たす 88,927人 (男:42,903人, 女:46,834人)を本研究の解析対象者としてしました。

## 追跡

- 追跡方法
  - 転出: 住民基本台帳
  - 死亡: 人口動態死亡票
  - がん罹患: 病院情報、地域がん登録など  
(DCN: 8.3%、DCO: 2.3%)
- 追跡期間
  - ベースライン調査年初日 – 2001年末日
  - 総追跡人年: 847535.2年、平均追跡期間9.5年
  - 行方不明者0.05%

## 6 追跡

転出、死亡、がんの罹患について追跡調査をおこない、ベースライン調査年初日から2001年末日までを追跡期間として解析をおこないました。この間の平均追跡期間は約10年、行方不明者は0.05%となっています。

## 要因及び結果の評価

- 要因:
  - ベースライン調査時BMI (自己申告)
  - 体重(kg)/身長(m)<sup>2</sup>  
平均: 男23.05、女23.06
  - 健診データとの比較 (対象者の36.5%)  
Spearman相関係数: 男0.89、女0.90
  - 14.0-18.9、19.0-20.9、21.0-22.9、23.0-24.9、  
25.0-26.9、27.0-29.9、30.0-39.9 の7カテゴリー
- 結果: 全がん罹患及び全がん死亡
  - がん罹患: ICD-O-3
  - がん死亡: ICD-10: C00-C97

## 7 要因及び結果の評価

要因Exposureとして、BMIは、自己申告による身長と体重を「BMI=体重(kg)/身長(m)<sup>2</sup>」の式にあてはめて、計算しました。男女とも平均は23.1でした。対象者をBMIの大きさにより、7つのグループに分類しました。結果Outcomeは、追跡期間中のがん罹患(ICD-O-3:C00-C80)及びがん死亡(ICD-10:C00-C97)と定義しました。

## 分析方法

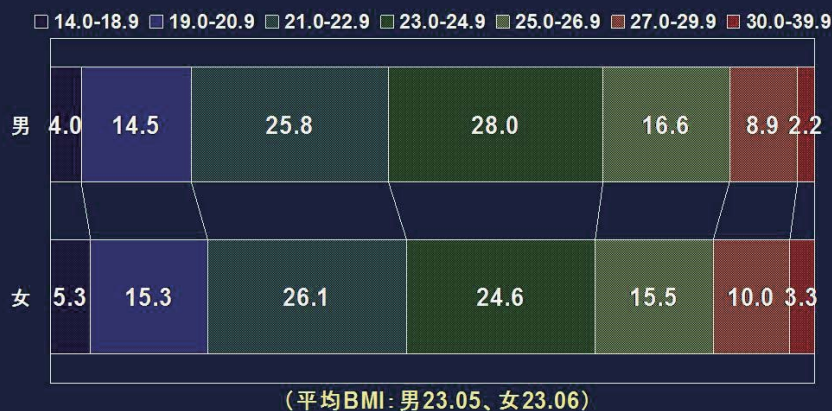
- BMI23.0-24.9を1としたときの全がん罹患のハザード比
- 男女別、喫煙習慣別
- 解析: Cox比例ハザードモデル
- 調整因子:
  - 年齢(歳)、地域(保健所地域)
  - 喫煙状況(0, 1-19, 20-29, 30-39, 40+ pack-year)
  - 飲酒量(飲まない、週1日未満、週1日以上のエタノール摂取量(149g以下, 150g以上))
  - 緑色野菜摂取(毎日、毎日未満)
  - 余暇の運動状況(月1回未満, 月1-3回, 週1回以上)
- 解析ソフト: Stata ver.8

### 8 分析方法

BMI23.0-24.9を1としたときの全がん罹患及び死亡のハザード比を男女別、喫煙習慣別に算出しました。解析にはCox比例ハザードモデルを用い、年齢、地域、喫煙状況(pack-year)、エタノール摂取量、緑色野菜摂取、余暇の運動状況を調整しました。

## 対象者の特性

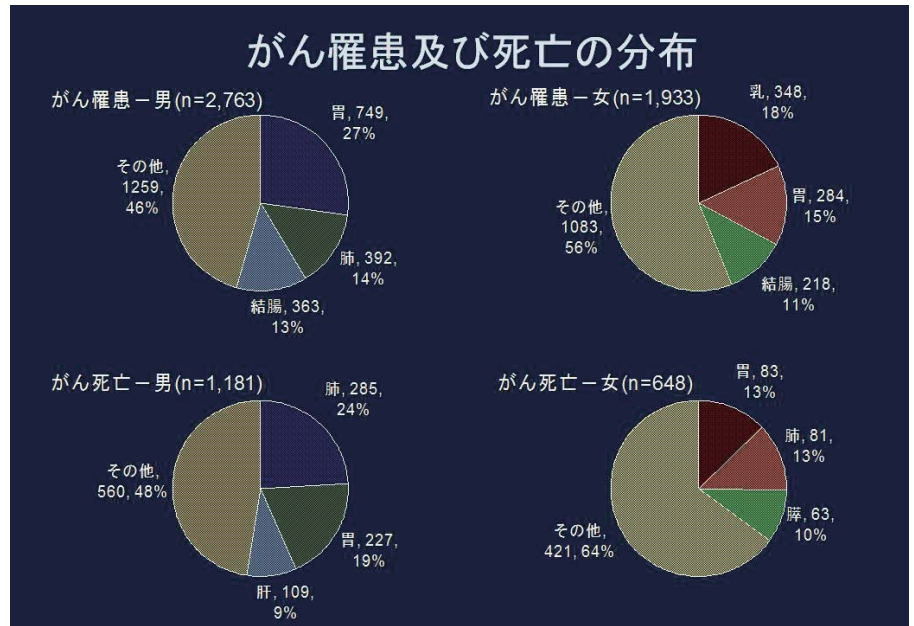
ベースライン調査時における肥満度BMIの分布(%)



### 9 対象者の特性

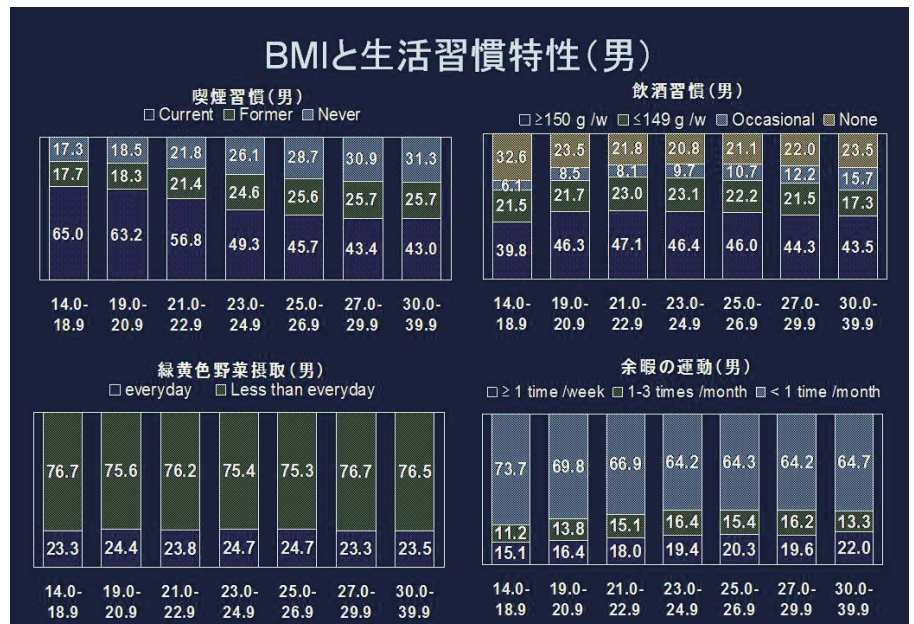
この図は対象者のBMI分布を示しています。BMI30以上の肥満は男性で2.2%、女性で3.3%で、男女とも数%でした。一方、BMIが21未満の者は、男性で18.5%、女性で20.6%と、圧倒的にやせの人の割合が高くなっていました。

10 がん罹患及び死亡の分布



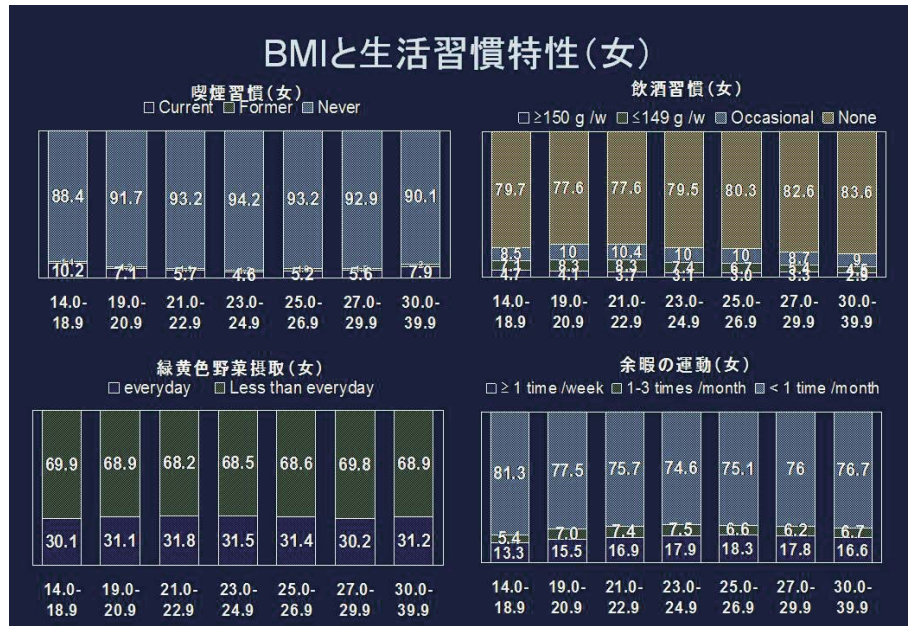
追跡期間中に男性では、2,763人ががんに罹患し、1,181人ががんで死亡しました。がん罹患のうち最も多かったのは胃がん(27%)で、肺がん(14%)、結腸(13%)の順となっています。がん死亡で最も多かったのは肺がん(24%)で、胃がん(19%)、肝がん(9%)の順となっています。女性では1,933人ががんにかかり、648人ががんで死亡しました。がん罹患のうち最も多かったのは乳がん(18%)で、胃がん(15%)、結腸(11%)の順となっています。がん死亡で最も多かったのは胃がん(13%)で、肺がん(13%)、膵がん(10%)の順となっています。

11 BMIと生活習慣特性(男)



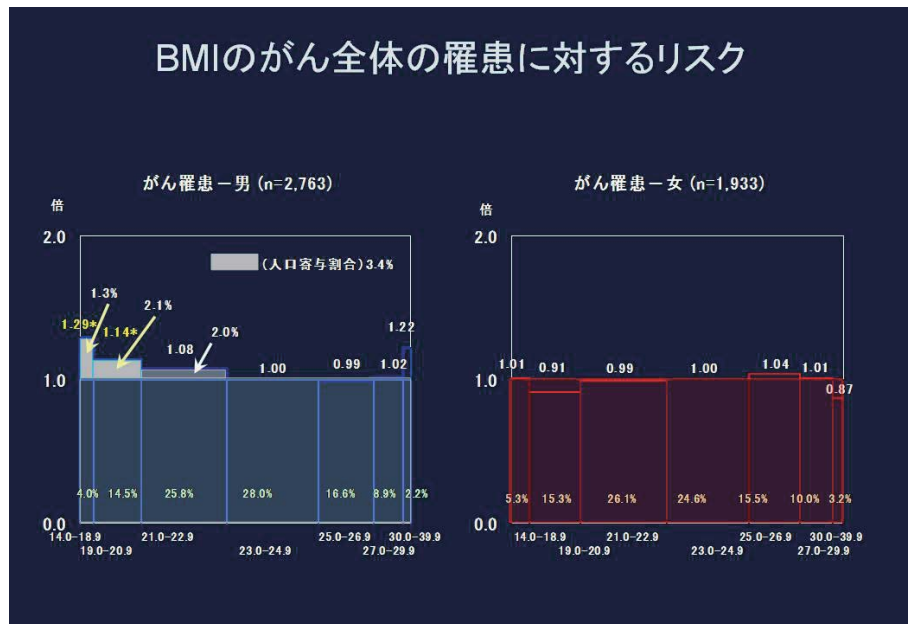
BMIと生活習慣との関連を見てみると、男では、BMIが高い程、喫煙者の割合が低く、運動する頻度が高いという傾向が見られました。飲酒頻度はもっともやせているグループで低い傾向がみられましたが、その他のグループでは大きな差が見られず、緑黄色野菜摂取もBMIによる差はみられませんでした。

12 BMIと生活習慣特性(女)



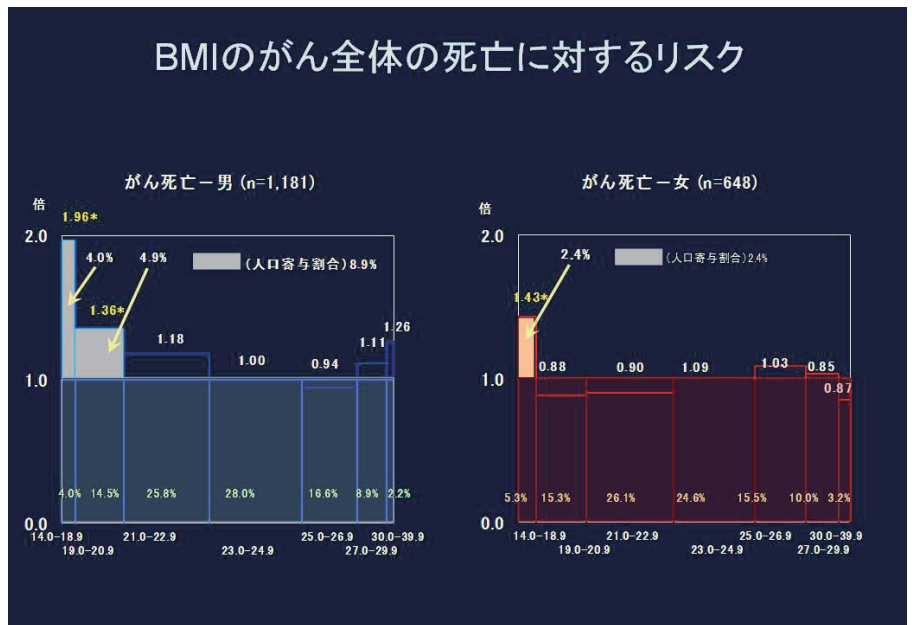
一方、女性では、やせているグループで現在喫煙者が多く、運動する頻度が少ない傾向が見られました。また飲酒頻度はやせているグループで多い傾向が見られました。緑黄色野菜摂取に関しては特にBMIとの関連は見られませんでした。

13 BMIのがん全体の罹患に対するリスク



調査開始から約10年間の追跡期間中に男性2,763人、女性1,933人が何らかのがんに罹患しました。男性では、BMIが21-29の範囲では、がん全体の罹患リスクは1程度でしたが、BMIが21未満のやせているグループと30以上の非常に太っているグループでリスクの高くなるU字型の傾向がみられました。特に、非常にやせているグループでのがん全体の罹患リスクの増加は統計学的にも有意であり、BMIが19未満の最もやせているグループのリスクは、BMIが23-24.9のグループと比較して、29%高くなっていました。研究開始後3年以内のがん罹患を除いても、結果は変わりませんでした。BMIが21未満のがん全体の罹患に対する人口寄与割合は3.4%でした。一方、女性では、太っていてもやせていても、その後のがん全体の発生率には特に違いがみられませんでした。

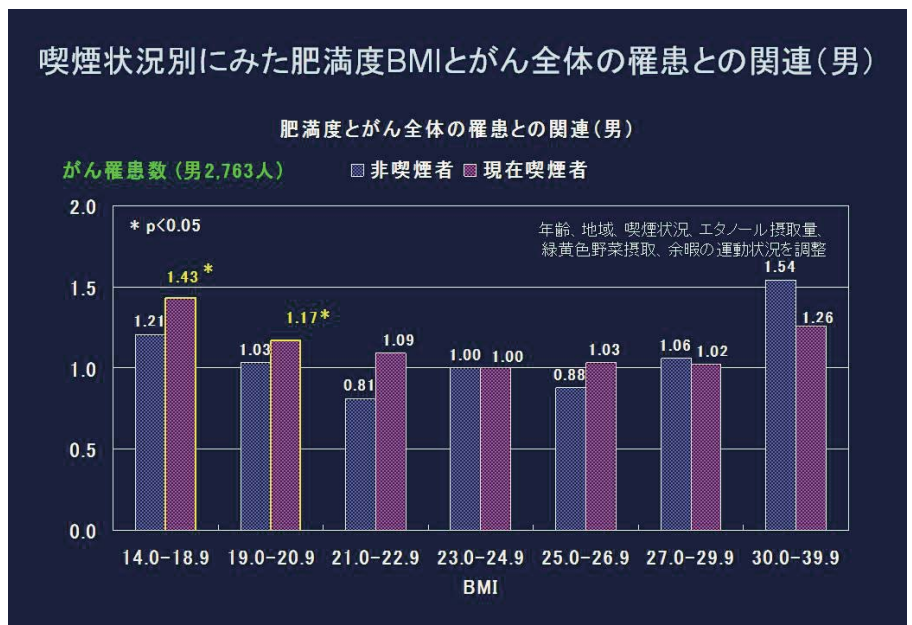
### BMIのがん全体の死亡に対するリスク



#### 14 BMIのがん全体の死亡に対するリスク

一方、追跡期間中に男性1,181人、女性648人のがん死亡を確認しました。がんの死亡率との関係を見た場合も同様の結果で、やせているグループで、がんの死亡リスクの統計学的に有意な増加が見られました。但し、がん罹患と比較して、リスクの上昇はより顕著で、さらに女性でももっともやせているグループでの統計学的に有意なリスクの増加が見られました。男性でのBMIが21未満のがん死亡に対する人口寄与割合は8.9%でした。

### 喫煙状況別にみた肥満度BMIとがん全体の罹患との関連(男)

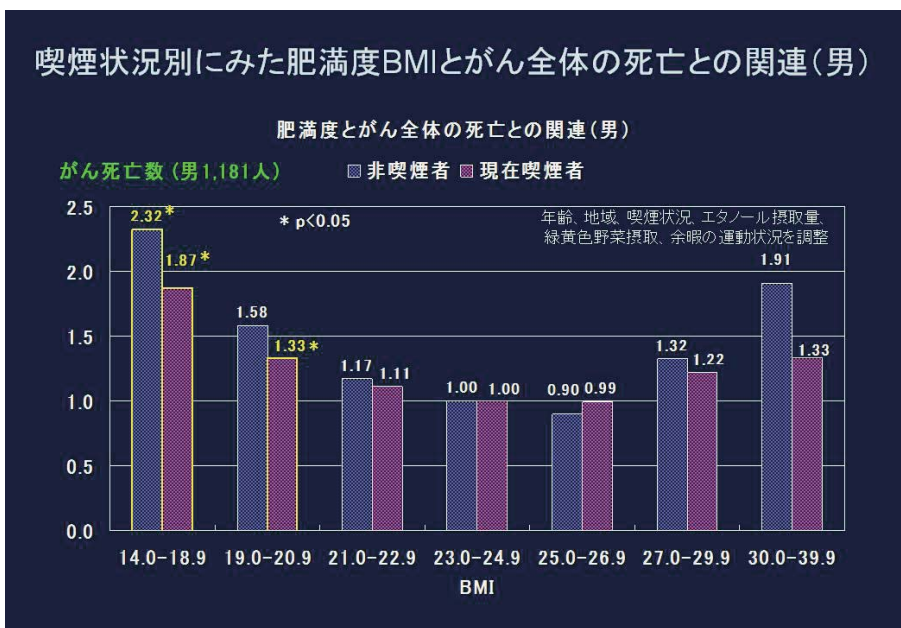


#### 15 喫煙状況別にみた肥満度BMIとがん全体の罹患との関連(男)

さらに、BMIとがん全体の罹患との関連を喫煙状況別に見ると、現在喫煙者、非喫煙者ともにU字型の関連が見られましたが、BMI21未満のグループでのリスク上昇は、現在喫煙者で顕著でした。非喫煙者では最もBMIの高いグループでリスクの高い傾向が見られましたが、統計学的有意差は見られませんでした。



### 喫煙状況別にみた肥満度BMIとがん全体の死亡との関連 (男)



16 喫煙状況別にみた肥満度BMIとがん全体の死亡との関連(男)

一方、がんの死亡について見てみると、非喫煙者、現在喫煙者ともに、BMIの低いグループでのリスク上昇が明確でした。両者ともU字型の関連を示しましたが、BMIの高いグループでのリスク上昇に統計学的有意性はみられませんでした。

### 考察(1)－欧米との差異

・BMI分布

		BMI30以上の割合	
		男	女
EU	(Bergstrom, 2001)	13%	19%
US	(Flegal, 2002)	29%	35%
Japan (国民栄養調査)	(Yoshiike, 1998)	2%	3%
JPHC		2%	3%

・BMI関連がんの分布

		BMI関連がんの割合	
		男	女
罹患	JPHC	22%	40%
	Swedich (Wolk, 2001)	18%	48%
死亡	JPHC	13%	23%
	US (Calle, 1999)	13%	28%

17 考察(1)－欧米との差異

この研究と同じ中高年層の肥満度の分布を欧米人と比較してみると、BMIが30以上の肥満の人は、EUで 13-19%、米国で29-35%と報告されています。日本人では、この研究の対象者でも国民栄養調査結果でもともに2-3%となっており、わが国は、決して欧米のような肥満大国ではないことがわかります。一方、約20%はBMIが21未満のやせているグループに属しており、日本人の分布は、欧米人と比較してやせている方にかたよっています。このように欧米人と日本人では、肥満度の分布が大変異なっており、欧米人では、割合の少ない「やせ」の人の影響が、日本人では「肥満」の人の影響が出にくいとも考えられます。一方、今回の結果は、がんに占めるBMI関連がんの割合が欧米と違うために見かけ上欧米の先行研究と異なっているのではないかとこの疑問については、先行研究の分布とそれほど異なっているとはいえない分布となっています。BMI関連がんの割合の違いでは説明できないようです。

### 考察(2)－他の要因の影響

- やせている群での喫煙の影響
  - － がん罹患：現在喫煙者でリスク上昇
  - － がん死亡：非喫煙者でも現在喫煙者でもリスク上昇
- 男女差
  - － 男で顕著なリスク上昇

#### 18 考察(2)－他の要因の影響

今回の結果からは、がんの罹患に関しては、特に喫煙者で、やせているグループでのリスク上昇が顕著でした。一方、がん死亡に関しては、非喫煙者でも現在喫煙者でも同様に顕著なリスク上昇が見られました。これが、やせそのものの影響なのか、喫煙習慣との交絡によるものなのかについては、本研究から結論を出すことはできませんが、研究開始後数年の症例を除外しても結果がかわらないため、おそらく、やせているということが、将来のがんの罹患に何らかの意味を持っていると考えられます。結果の男女差についても、その理由については明らかではありません。今後の検討が必要です。

### 考察(3)－機序

- 肥満→インスリン抵抗性↑、高インスリン血症
  - 血糖値↑、IGFBP-1&-2↓、SHBG↓
  - IGFBP非結合の遊離IGF-I↑
  - SHBG非結合の性ホルモン (androgen, estrogen) ↑
- 脂肪過多→末梢におけるEstrogen産生↑
- 過栄養、低栄養→免疫力↓→がん細胞への抵抗性↓

#### 19 考察(3)－機序

やせや肥満のがんへの影響にはいくつかのメカニズムが示唆されています。肥満によってインスリン抵抗性が高まり、慢性的な高インスリン血症の状態となり、この状態が血糖値を上昇させ、逆にIGFBP及びSHBGを低下させます。これにより、IGFBP非結合の遊離IGF-IやSHBG非結合の性ホルモン (androgen, estrogen)が増加してがん化に加担すると推測されています。さらに、脂肪過多の状態では末梢におけるエストロゲン産生が増加することも知られています。やせの影響については、動物実験などから、過栄養のみならず低栄養でも免疫力が低下し、がん細胞への抵抗性が低下することが示唆されています。

## 考察(4)－研究方法に関する問題点など

- 前向き研究
  - 追跡不能割合が低い: 0.05%
  - がん登録精度が良好: DCN8.3%、DCO2.3%
- 身長、体重: 自己申告による評価
  - 健診実測値との相関高  
Spearman相関係数: 男0.89、女0.90

### 20 考察(4)－研究方法に関する問題点など

本研究は前向き研究なので、要因Exposureに関する情報はがんの診断や死亡など結果Outcomeより前に収集しており、要因のリコールバイアスが回避されています。さらに、一般住民集団を対象としており、回答率が高いこと、追跡不能の対象者の割合が少ないこと、結果Outcomeの把握手段であるがん登録の精度が良好であることなどが、研究の長所としてあげられます。要因Exposureである身長と体重は自己申告によるものですが、健診実測値の相関も高く、要因の評価指標として用いることは妥当であると考えられます。

## 結論

- 中高年日本人集団では、非常に低いBMIが、がん全体の死亡のみならず、罹患のリスクを上昇させることが示唆された。
- 近年は、肥満の健康影響について強調されることが多いが、日本人のような、比較的やせている集団においては、肥満のみでなくやせの健康影響についても配慮していく必要がある。

### 21 結論

本研究の結果、中高年日本人集団では、非常に低いBMIが、がん全体の死亡のみならず、がん罹患のリスクを上昇させることが示唆されました。近年は、肥満の健康影響について強調されがちですが、日本人のような、比較的やせている集団においては、肥満のみでなくやせの健康影響についても配慮していく必要があると考えられます。

## 研究班の構成 (平成16年度)

- 国立がんセンター・国立循環器病センター研究者 (4名)
  - 津金昌一郎 (国がん、主任研究者)、井上真奈美 (国がん)、祖父江友孝 (国がん)、岡山明 (国循)
- 協力保健所長 (11名)
  - 小泉明 (岩手二戸)、古杉譲 (秋田横手)、渡辺庸子 (長野佐久)、伊禮壬紀夫 (沖縄中部)、伊藤史子 (東京葛飾)、藤枝隆 (茨城水戸)、片桐幹雄 (新潟柏崎)、石川善紀 (高知中央東)、井出芙蓉美 (長崎上五島)、高江洲均 (沖縄宮古)、一居誠 (大阪吹田)
- 協力研究者 (15名)
  - 渡辺昌 (東京農大)、小西正光 (愛媛大)、夏川周介 (佐久総合病院)、磯博康 (筑波大)、坪野吉孝 (東北大)、佐々木敏 (栄養研)、鈴木一夫 (秋田県立脳血管センター)、味木和喜子 (大阪成人病センター)、高島豊 (杏林大)、本田靖 (筑波大)、安田誠史 (高知医大)、丸山英二 (神戸大)、古野純典 (九大)、門脇孝 (東大)、岡田克俊 (愛媛大)

### 22 研究班の構成 (平成16年度)