

図3 女性専用外来受診者の疾患分類  
〔千葉県立東金病院調べ、2002〕

分類が不可能な「不定愁訴」については、漢方薬などの東洋医学的診療法が有用である。当然のことであるが、これらの治療法も、西洋医学的診療法と同様、適応と副作用について十分な検討がなされる必要がある。

受診者の病態が多岐にわたることから、内科以外の医師との緊密な連携が必要である。今後、女性に特異的な疾患や治療に理解のある医療機関が増加することで、連携がさらにスムーズになるものと期待される。

## VIII 女性専用外来の成果について

当院における女性専用外来が開設されて以来、平成14年9月でまる1年となった。東金病院では、開設前より多数の予約が殺到し、平成14年11月初めの時点で延べ700名以上の予約数となっている。

種々のメディアで紹介された当外来の成果は、これまででない、患者の要望にそった新たな医療サービスを提供することが可能になったことであると考えられる。詳細は以下の通りである。

①これまで診療の場がなかった、女性に特有な症状・疾病のための診療の場を初めて提供した。これまで、「そのうち治る」、「精神的なもので病気ではない」というように軽視されがちであり、主訴など

も多岐にわたるため、医療者からも敬遠される傾向があった更年期障害の諸症状は、多忙な外来のなかで、病気ではないと簡単に結論づけられたり、投薬のみの治療となるが多かった。一方、更年期障害は個人差があるものの、人によっては重度の自律神経障害や精神的な症状のために生活の質を著しく低下させていることもある。このような状況のなかで、まず初診時30分の診察時間を設定し、傾聴やカウンセリングに十分な時間をかけるようにしたこと、そして身体症状と精神症状について総合的に診療するという在り方が更年期障害の治療を有効にしたものと思われる。千葉県における「健康ちば21」でのエビデンスにより、マンモグラフィーの導入を行ったことから、安心してホルモン補充療法を施行することが可能となった。

②女性における個の医療の充実を図ることにより、これまで臓器別対応であった医療機関で解決できなかった疾患について問題の解決が可能となった。一人当たり十分な診察時間を確保することによって身体面と精神面を総合的に診療し、必要に応じ疾患や治療に関する十分な説明を行うことによりこれまで複数の医療機関を受診しても納得が得られなかった患者の満足を得ている。このなかには冷えや頭痛、肩こりなどの「不定愁訴」とよばれる症状がみられ、西洋学的には疾患概念がないにもかかわらず、生活するうえで不調をもたらす多種にわたる体調の不調について対応できる場を提供した。

③当院において女性専用外来のみならず他の専門外来においても、女性特異的な疾患に関する知識が啓蒙され、あるいは医療の実践が行われるようになった。

④女性専用外来の受診をきっかけに健康診断や乳腺疾患、婦人科疾患のスクリーニングを行い、疾患の早期発見、早期治療を行う場を確立した。これはこれまで集団検診や医療機関における健康診断などで、担当医師が男性であって嫌な思いをしたり、恥ずかしくて受診を躊躇した患者にとっては乳癌、子宮癌、卵巣癌などの悪性疾患の早期発見の機会の増加につながる。また、女性における寝たきりの原因として深刻な問題である閉経後の骨粗鬆症についても早期診断、早期治療の場を提供している。また、非特異的な症状に悩み、どの科を受診したらよいか

わからない受診者の道標を示すプライマリ・ケアの役割を果たすことも重要である。

⑤当院において女性専用外来が好評を博したことから、県内の複数の医療機関において、女性専用外来が開設されることとなり、当院ではこれまで、多くの県内外からの見学を受け入れている。一方、保健行政では、平成14年4月より県内15カ所の保健所において、女医による女性のための健康相談が開始された。さらに同年9月より女性の健康に関するさまざまな疫学調査が千葉県下で一斉に開始されたところである。

## IX 今後の課題について

女性専用外来はまだ全国的にも歴史が浅いことから、今後の発展のための課題がいくつかある。

まず、担当の女性医師自身が日々研鑽を積み、内科、産婦人科、精神科など多岐にわたる疾患を総合的に診療するため、常に新たな知識を得る努力を続ける必要がある。今後の性差に基づく医療の発展のためにも、基礎研究の充実が期待される。

次に、女性専用外来では、受診者は多岐に渡る主訴をもってその診療を希望して来院し、疾患も幅広い範囲に及ぶことや、患者の総合的な診療が必要であることから、院内外の専門医との連携が重要である。当院では外来の開始にあたり、各専門医に協力の依頼を行っているが、今後さらに緊密な連携を充実させる必要がある。当院では、骨密度測定装置など的高額医療機器を地域の医療機関と共有・活用することにより、当該医療圏における性差に基づく医療のレベルアップを目指す地域医療支援の視点も大変重要である。当院では平成13年度に電子カルテを核とした「1地域1患者1カルテ」を目指す地域医療情報ネットワーク「わかしお医療ネットワーク」を構築し、15の診療所と16の調剤薬局を電子カルテネットワークでつないだところである<sup>3)</sup>。平成14年度は個々の診療所や開業医との連携のもとで最新の骨粗鬆症の診療を進めていくことを予定している<sup>4)</sup>。

受診者は、疾患の背後に、介護などのさまざまな社会的な問題を抱えている場合も多く、コメディカ

ルスタッフとの協力は不可欠である<sup>5)・6)</sup>。女性専用外来の診療に携わる医師のみならず看護師、薬剤師、保健師、栄養士などとの連携体制を構築していくことが今後の重要な課題である。

最後に、女性専用外来において担当医は、外来の性格上、多岐にわたる疾患に対応するのみならず、傾聴やカウンセリングなどを通じて受診者を精神的に受け止め、支える必要があることなどから、その負担は決して軽いものとはいえない。担当医は多岐にわたる疾患についてさらなる研鑽や人間的な理解が必要であり、また、外来を担当する過程で、人間的な成長も得られるであろう。今後は、複数の医療機関の女性専用外来担当医間での意見交換を通じて、切磋琢磨が必要であろうし、そのような場から新しい知見が得られる可能性が期待される。また、学問的な体系づけが必要である。

## X おわりに

女性専用外来は、開設後1年ほどしか経過しておらず、まだまだ解決すべき課題は多い。しかし、個々の医療の実践を目的とした当外来はこれまで多数の医療機関において解決できなかった多くの受診者に好評であり、新しい医療の形として今後も大きな役割を果たすと考えられ、さらなる発展が期待される。

最後に、当院の女性専用外来を立ち上げるのに際して、ご指導、ご支援いただいた鹿児島大学第一内科 鄭忠和教授はじめ多くの方々に深甚な謝意を表する。

### 参考文献

- 1) [http://www.pref.chiba.jp/syozoku/c\\_kenzou/1kikaku/21/21\\_top.html](http://www.pref.chiba.jp/syozoku/c_kenzou/1kikaku/21/21_top.html)
- 2) 竹尾愛理, 平賀幸枝, 大西真澄, 平井愛山: 千葉県立東金病院における女性専用外来のあゆみ フロンティア. 全国自治体病院協議会雑誌 41(7): 803~811, 2002
- 3) 平井愛山: 電子カルテを中核とした新たな病・診・薬連携ネットワークの構築と展開—わかしお医療ネットワークの現状と展開—. INNERVISION 17(7): 印刷中
- 4) 平井愛山: 病院情報システムにおける診療ガイドラインの活用. EBMジャーナル 3(4): 60~66, 2002
- 5) 山下朱實, 平賀幸枝: 女性専用外来のヴィジョンと看護の役割. ナースマネジャー 4(1): 27~31, 2002
- 6) 竹尾愛理, 平賀幸枝, 大西真澄, 平井愛山: 千葉県立東金病院における女性専用外来の成果と課題について. 看護 54(12): 88~92, 2002

特集	性差に基づく女性医療：女性専用外来
<h1>千葉県における女性の健康支援策の展開</h1>	
平井愛山*	

## はじめに

千葉県は、女性特有の疾患に対応してより総合的な女性の医療サービスの提供を目的に、平成13年9月、都道府県立病院としては全国ではじめて、県立東金病院(以下当院)に女性専用外来を開設した。これは同年4月に千葉県知事に就任された堂本暁子知事の要請を受け、新たな保健医療福祉行政の一環として、性差を考慮した医療(gender-sensitive medicine)の整備推進を目的に始められたものである。

性差を考慮した医療とは1990年代よりアメリカを中心に広がってきた新しい医学・医療の流れである。この考え方は、医療を受ける側の性差や薬剤への反応性などの個人差を考慮せず画一的に施行されてきたこれまでの医療に対する疑問・反省から生じたもので、産婦人科的な疾患以外にも病態、診断、治療において性差による相違の存在、および性差を考慮した医療が必要だという考え方である。米国では、厚生省の女性健康局(The Office on Women's Health in the US Department of Health and Human Services)が、全国に12か所の国立女性医療健康センター(National Centers of Excellence in Women's Health)を設置し、性差を考慮した医療サービスの提供から人材育成までをカバーする総合的な保健・医療体制を整備している<sup>1)</sup>。

一方、千葉県は、堂本新知事の強力なリーダーシップの下、今後10年間の千葉県の保健医療政策の基本方針である「健康ちば21」を平成14年1月に策定した<sup>2)</sup>。この「健康ちば21」の特色は「根拠に基づいた保健医療行政(医政)」の構築と実践を目指して、千葉県の保健医療に関する現状分析を行い、今後行政が取り組むべき課題を明示した点にある。筆者は、平成12年11月より「健康ちば21」策

\*千葉県立東金病院院長

定専門委員会の委員長として、膨大な疫学データの収集とその分析および課題の絞込み作業に携わってきたが、その成果の1つとして、女性の健康と医療に関して、性差を考慮した医療の視点から独立した1つの章を設け、具体的な提言を行ったことがあげられる。本稿で紹介する女性専用外来の開設をはじめとして千葉県が推進する一連の女性の健康支援策は、この「健康ちば21」に基づく保健医療政策の一環として捉えることが重要である。

## 1. 東金病院における女性専用外来の開設

7つある千葉県立病院のうち、地域医療を担う当院に女性専用外来を開設することが決定したのは、堂本新知事就任後間もない平成13年5月であり、その当時、わが国には女性専用外来の具体的なコンセプトについては検討が始まったばかりであった。そこで、性差を考慮した医療の基本的な考え方について、わが国の第一人者である天野恵子東京水産大学教授(現千葉県衛生研究所長)のご指導をいただいた。また、当時筆者は上述の「健康ちば21」において千葉県の女性の健康と医療の現状分析を進めていたことから、女性専用外来が目指す具体的な目標の設定やそれに合わせた診療機能の整備等を進める過程において、疫学的視点および医療政策的視点を導入することとした。

「健康ちば21」で明らかにされた千葉県の女性の医療と健康に関する問題点は、①働き盛り(65歳未満)の女性は、乳癌による死亡が最も多く、千葉県は乳癌による死亡率が全国でも4番目に高い、②女性では動脈硬化性疾患による死亡が最も多い、③若年女性のカルシウム摂取量が著しく減少している、④更年期女性のケアが十分ではない、の4点である。そこで、当院の女性専用外来の開始にあたっては、当面取り組むべき最優先の課題として乳癌の早期診断と骨粗鬆症の早期予防について

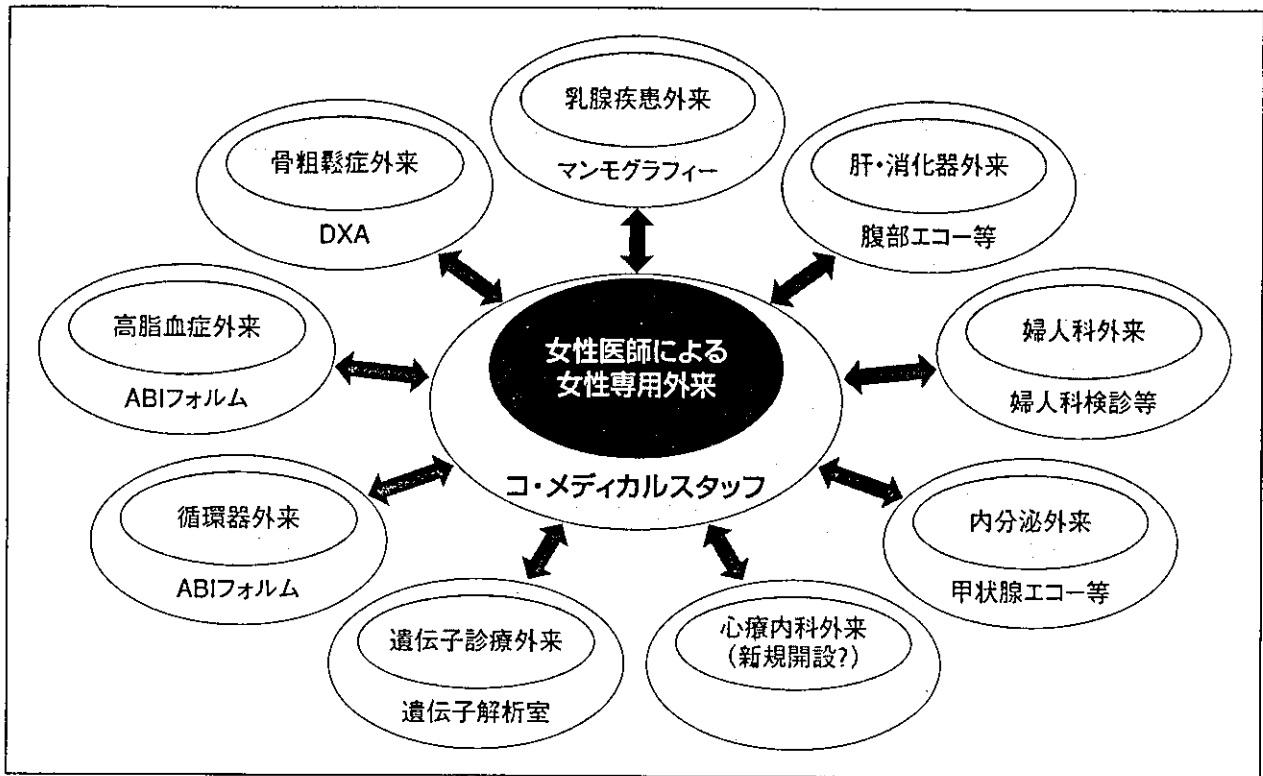


図1 千葉県立東金病院が目指すgender-sensitive medicine 診療体制

の対策が必須であることから、乳癌の早期診断においてその有用性が高く評価されている高精度のマンモグラフィーと、骨粗鬆症の診断には世界的なスタンダードとなっているX線骨密度測定装置を導入し、さらに専門医による乳腺外来と骨粗鬆症外来を新たに開設することを決めた。

このようにして、「健康ちば21」で明らかにされた千葉県の女性の医療・健康問題の課題をふまえ、女性に特有な疾患に対応する女性医師による女性専門外来を核として、乳腺外来、骨粗鬆症外来、高脂血症外来などの専門外来がサポートし、看護部の全面的協力のもと、病院をあげて女性の全身を診る診療体制が整えられた(図1)<sup>3)</sup>。

なお、女性専用外来を担当する医師は、千葉大学大学院医学研究院細胞治療学(第二内科：齋藤康教授)の全面的な協力により、千葉大学第二内科の女性医師が非常勤としてあたり、当初1名でスタートしたが、患者数の増加とともに間もなく3名に増員され、さらに平成14年4月より常勤の

女性専用外来専任医も配置された。現在では6名体制で取り組んでいる。

## 2. 東金病院における女性専用外来の診療の流れと診療実績

当院の女性専用外来の受診者の内訳等については、本誌竹尾論文を参照いただきたい。

来院者の年齢は40歳代から50歳代の閉経前後の女性が最も多かった。女性専用外来を開設している他の医療機関では、30歳代から40歳代が最も多い施設もあり、受診者の年齢分布については、女性専用外来を開設している医療機関の設置環境(都市部か農村部か)や受診までの待ち期間(一般に若年者では待ち期間の短い施設に集まる傾向がある)などの因子により影響を受けるのではないかと考えられる。受診動機として主訴は不眠、いらいら、うつ傾向、頭痛、頸痛、肩こり、のぼせ、ほてり、発汗を訴える患者が多く、乳腺疾患の精査やホルモン補充療法の説明を希望する例など多

岐に渡っている。来院者の疾患は更年期障害が最も多くを占め、精神神経疾患、産婦人科疾患、乳腺精査希望の順であった。治療は更年期障害については漢方薬、カウンセリング(傾聴)、マイナートランキライザー、ホルモン補充療法などを用いている。ホルモン補充療法については、受診後に開始したものが14.1%、以前に経験があるものが6.1%、受診時他の医療機関で既に施行中であり詳しい説明を希望する者が4%であった。漢方薬を使用したものが全体の29.3%と多くを占め、更年期障害、婦人科疾患、冷えや肩こりなどの症例ではほぼ全例に使用されており、女性専用外来における漢方薬の有用性を示唆している。ちなみに当院の女性専用外来で使用されている代表的な漢方薬は、使用頻度が最も高い3処方として、桂枝茯苓丸、加味逍遙散、当帰芍薬散があげられる。

他科専門医への紹介については産婦人科、精神神経科などであり、内科以外の医師との緊密な連携が必要である。平成15年6月末時点での受診新患総数は737名、延べ受診者数は1,891名であり、予約から診察までの待ち期間は、3週間前後となっている。

### 3. 県下の病院への女性専用外来の展開

当院の女性専用外来は、開設前より多数の予約が殺到し、女性専用外来開設後1年近くは、予約から診察まで3か月待ちといった状況が続いた。来院者には概ね好評であり、感想としては、診察時間にゆとりがあり、じっくりと話を聞いてもらえる、担当が女性医師であり話しやすい、更年期障害についての診断、治療が受けられる、先進的な試みである、はじめて更年期障害について納得する説明を受けた、骨粗鬆症や乳癌の検査が受けられる、という感想が多かった。当院の女性専用外来は全国の都道府県立病院としてはじめて開設されたこともあり、また大いに好評を博したことから数々のメディアの取材を受けた。当院の女性のための新しい医療サービスの開始がメディアで広く紹介されると、また予約患者が増えるという

事態となった。

このような当院での先行事例での成功を受けて、千葉県は「健康ちば21」の具体的な取り組みとして、平成14年度では、医療保健分野での重点事業の柱の1つとして女性医療の推進を取り上げさまざまな女性の健康支援策を展開している。その1つが県下の病院への女性専用外来の拡大である。まず県立病院として県立循環器病センターと県立佐原病院に女性専用外来を開設し、東金病院での整備方針をふまえ、マンモグラフィーとX線骨密度測定装置の導入を行った。この女性医師による女性専用外来とマンモグラフィーおよびX線骨密度測定装置の組み合わせは、千葉県の女性医療の3点セットとして広く知られ、県下の病院における女性専用外来の開設の基本要件となっている。県立病院に引き続いて、県下の複数の地域中核の公的病院における女性専用外来の開設・運用の支援助成事業も開始された。この事業は県庁健康福祉部医療整備課が担当し、マンモグラフィーとX線骨密度測定装置の導入等の補助を行うものである。現在までに、国保君津中央病院をはじめ、国保旭中央病院、亀田総合病院、東京慈恵会医科大学附属柏病院、順天堂大学医学部附属浦安病院、船橋市立船橋医療センターなどで順次女性専用外来が開設されている。

### 4. 保健所における女性のための健康相談の開設と疫学調査の実施

千葉県は、当院での女性専用外来が極めて好評であったことから、保健行政においては、県庁健康福祉部健康増進課に、「女性の健康支援室」を設置し、平成14年4月より県下の15か所の保健所において、女性医師による女性のための健康相談(予約制・無料)を開始した。各保健所で月2回のペースで、それぞれの地区医師会の支援の下、各医療機関での女性専用外来を担当する女性医師を中心に対応している。一般的に敷居が高いとされる医療機関を受診するのをためらう女性にとって広く活用されている。

さらに平成14年度以降、千葉県は、県の当初予算において女性の健康と医療に関する疫学調査を予算化し、3年間をめどに、さまざまな疫学調査を実施している。当院をはじめとする女性専用外来受診者の受療動向や、県下のみならず全国でもトップクラスの女性の長寿地域である房総半島安房地区での調査など、ユニークな疫学調査研究が目下進行中である。

## 5. 今後の展望

当院は、自治体立病院として平成13年秋に全国ではじめて女性専用外来を開設したことから、当初より全国の自治体病院および国立病院からの見学が相次いだ。その数は40余病院におよび、当院は見学者に、「健康ちば21」をふまえた開設までの経緯、問診票をはじめとした診療の進め方について情報提供を行うとともに、当該病院での女性専用外来の開設に向けたアドバイスを適時行い、開設に向けた当該病院職員の啓発のための女性医療セミナー講師を派遣するなど、さまざまな支援をこれまで行ってきた。

今春、厚生労働省が発表した『医療提供体制の改革のビジョン案』では、「女性専門外来を設置し、更に、女性の健康問題に係る調査研究などを推進し、女性の患者の視点を尊重しながら地域における必要な医療が充実される体制の確保に取り組む」と明記された<sup>1)</sup>。このことは、これまで千葉県が地方自治体として取り組んできた女性の健康支援施策が国の政策として正式に取り上げられたことを意味する。その背景には、当院の女性専用外来の開設後、国立病院をはじめとして、全国の公的病院に女性専用外来の開設が相次いだことがあげられる。すでに兵庫県、石川県、愛媛県、東京都をはじめ多くの都府県において、都府県立病院での女性専用外来が開設または開設予定となっている。国立病院においても国立病院横浜医療センター、国立下関病院、国立生育医療センターなどにおいて女性専用外来が開設され、好評を博して

いる。最近では市民病院クラスの自治体病院での女性専用外来が急速に拡大しており、大きな流れになりつつある。

今後の最大の課題は、このような性差を考慮した医療を担う医師の育成である。筆者は、ファイザーヘルスリサーチ振興財団より平成14年度の国際共同研究事業として「性差に基づく医療を担う人材の育成システムに関する日米比較研究」をテーマに研究助成金を受けて、現在調査研究を進めている。国内の女性専用外来の実態調査により、わが国においてどのような医療ニーズが女性専用外来にあるのかを明らかにするとともに、性差医療の先進国である米国における教育システムや教育プログラムの実態調査結果を踏まえて、わが国の性差を考慮した医療を担う人材の育成システムのあり方についての提言を目指している。一方、千葉県では、平成16年4月より、当院を含む8つの県立医療施設による病院群方式での卒後臨床研修を開始するが、研修2年目の選択科目の1つに「性差を考慮した医療(gender-sensitive medicine)」研修コースを全国に先駆けて設け、人材育成体制の整備を進めている。

今後は、女性専用外来を担う医師について、女性医療の先進国である米国における研修なども必要になると考えられ、米国国立女性医療健康センター(National Centers of Excellence in Women's Health)との連携の下、さらなる医師育成のための研修体制の整備が望まれる。

### <文 献>

- 1) National Centers of Excellence in Women's Health  
<<http://www.4woman.gov/COE/index.htm>>
- 2) 健康ちば21<[http://www.pref.chiba.jp/syozoku/c\\_kenzou/kenkouchiba21/](http://www.pref.chiba.jp/syozoku/c_kenzou/kenkouchiba21/)>
- 3) 竹尾愛理, 平賀幸枝, 大西真澄, 平井愛山: 千葉県立東金病院における女性専用外来のあゆみ, 全国自治体病院協議会雑誌, 41(7): 7-15, 2002.
- 4) 医療提供体制の改革のビジョン案<<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/04/h0430-3b.html>>

特集	性差に基づく女性医療：女性専用外来
	<b>千葉県立東金病院女性専用外来の現状と課題</b>
	竹尾愛理*

## はじめに

千葉県立東金病院では平成13年9月より、全国の都道府県立病院ではじめて、女性特有の疾患に対応するための総合的な女性の医療の実践を目的に女性専用外来を設置した<sup>1)</sup>。以下にその経緯と成果、そして今後の課題について紹介する。

## 1. 健康ちば21

当院院長の平井愛山は、千葉県の健康増進プロジェクトである「健康ちば21」<sup>2)</sup>の策定にあたり、千葉県の女性における健康上の問題について検討した。詳細については前章を参照していただきたい。これにより、以下の事実が明らかになった。

(1) 千葉県の65歳以下の死亡原因は悪性新生物によるものが全体の47.6%であり、心疾患の8.6%、脳血管疾患9.3%と比較して圧倒的に多くを占めている。

(2) その中でも千葉県の女性の65歳未満の癌による死亡数は乳癌によるものが胃癌、大腸癌を引き離して最も多かった。

(3) また、死亡原因別での65歳未満の占める割合は乳癌、子宮癌、卵巣癌が40～80%であり、胃癌、大腸癌などと比較して、罹患年齢が低いことが明らかになった。

(4) 千葉県の女性は乳癌の死亡率が全国で4番目に高い。

(5) 千葉県の女性はカルシウム摂取量が少ない。特に、10歳代から30歳代前半においての不足が目立つ。

## 2. 女性専用外来開設の目的

当院における女性専用外来設置の目的は以下の通りである。

(1) 性差に基づく医療(gender-sensitive medicine)

\*千葉県立東金病院内科

の考え方にに基づき、女性特有の疾患の精査加療を行う。

(2) 診療は女性医師が担当し、話しやすい雰囲気作りに留意し、受診に際し羞恥心により受診が遅れがちなデリケートな疾患の早期発見治療を図る。

(3) 初診時30分の診察時間を設定し、じっくりと話を傾けると同時に、疾患の背景も合わせて、総合的な診療を行う。すなわち女性における個の医療を目指す。

(4) 当院の他の専門分野である、乳腺外来、高脂血症外来、婦人科外来などとの連携、地域他診療科および女性医師との連絡を行い、各専門分野の視点からバックアップする。

(5) 自治体病院として、開設以後、県内各地の病院に外来を広げ、定着させる。

## 3. 女性専用外来の開設準備

開設にあたり、東金病院では、カーテンで仕切られていた診察室の入り口にスライド式ドアを設置し、窓をスリガラスに換えることでプライバシーへの配慮を行った。また、一足早く女性専用外来が進行している鹿児島大学医学部第1内科への視察を行った。

上述のエビデンスから千葉県では乳癌と骨粗鬆症および更年期障害に対する施策が望まれている状況であったため、マンモグラフィー、骨密度測定用の機器を整備し、女性の全身を診る医療を目指した。

担当医師は、千葉大学医学部第二内科教授である齋藤康先生の協力により、該当科女性医師が非常勤としてあたり、当初1名であったが、患者数の増加とともに増員され、平成14年4月より常勤の女性専用外来専任医も設置された。

診療にあたっては日本における性差医療(gender specific medicine)の提唱者である東京水産大

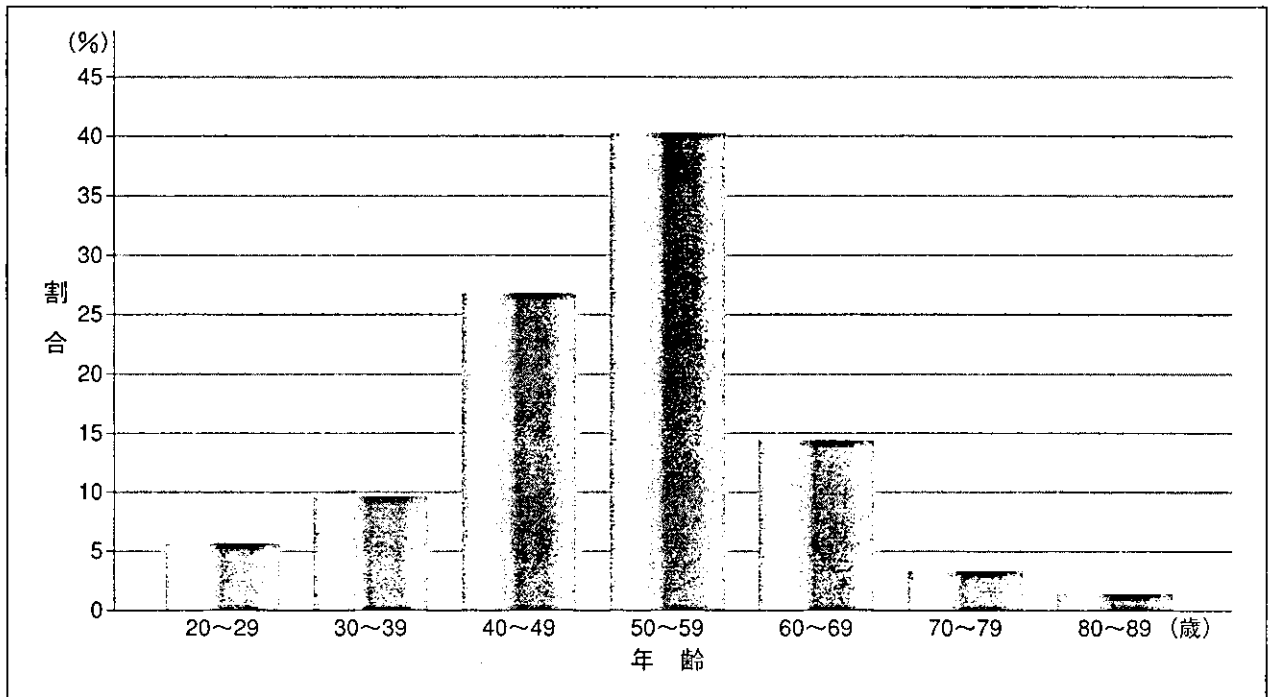


図1 受診者の年齢分布(千葉県立東金病院女性専用外来)

学教授(当時)である天野恵子先生の指導の下、女性特有の病態についての対応を進めた。また、「これからのウィメンズヘルス研究会」のプロジェクトコーディネーターで薬剤師である宮原富士子氏から、地域薬剤師へのホルモン補充療法(以下HRT)などについての啓発活動が行われた。

#### 4. 女性専用外来の診療の流れ

診療の流れは以下の通りである。

受診希望者は、当院内科外来担当看護師に電話で予約、相談内容について簡単に伝え、担当看護師が受診日を決定する。

受診当日、患者は予約時間の30分前に来院し、問診票に記入する。この問診票は女性専用外来の開設にあたり準備されたもので、女性の健康状態についてさまざまな角度から記入するようになっている。主訴、心配なこと、健康診断受診の有無、更年期障害の症状の詳細について、治療法の希望などを記入する欄が設けられている。この記載を参考にしながら、問診を進めていく。

問診を行う際には、必要であれば、背景にある

家庭的、社会的な状況も含めて聞いていく。基本的には口を挟まず、まず、訴えを傾聴する。場合によってはこれだけで体調が改善することもある。その後、診察、所見を取り、必要であれば血液検査などを行い、投薬などを行う点は一般外来と大きな差異はない。

#### 5. 実際の来院者

女性専用外来の設置は、千葉県においてははじめての試みである。平成13年9月から平成14年5月までに当院を初診で訪れた199名についての概要を紹介する。

来院者の年齢は40歳、50歳代の閉経前後の受診者が多く、全体の3分の2を占めた(図1)。年齢層は10歳代から80歳代まで広く分布していた。

受診以前の通院歴を図2に示す。内科通院中あるいは通院歴がある受診者が最も多く、当院内科が16.2%、他院内科が22.2%であった。次に多いのが婦人科で、他院婦人科が17.2%であった。精神神経科あるいは心療内科に通院中が14.1%であり、その他整形外科、複数の医療機関の受診歴を



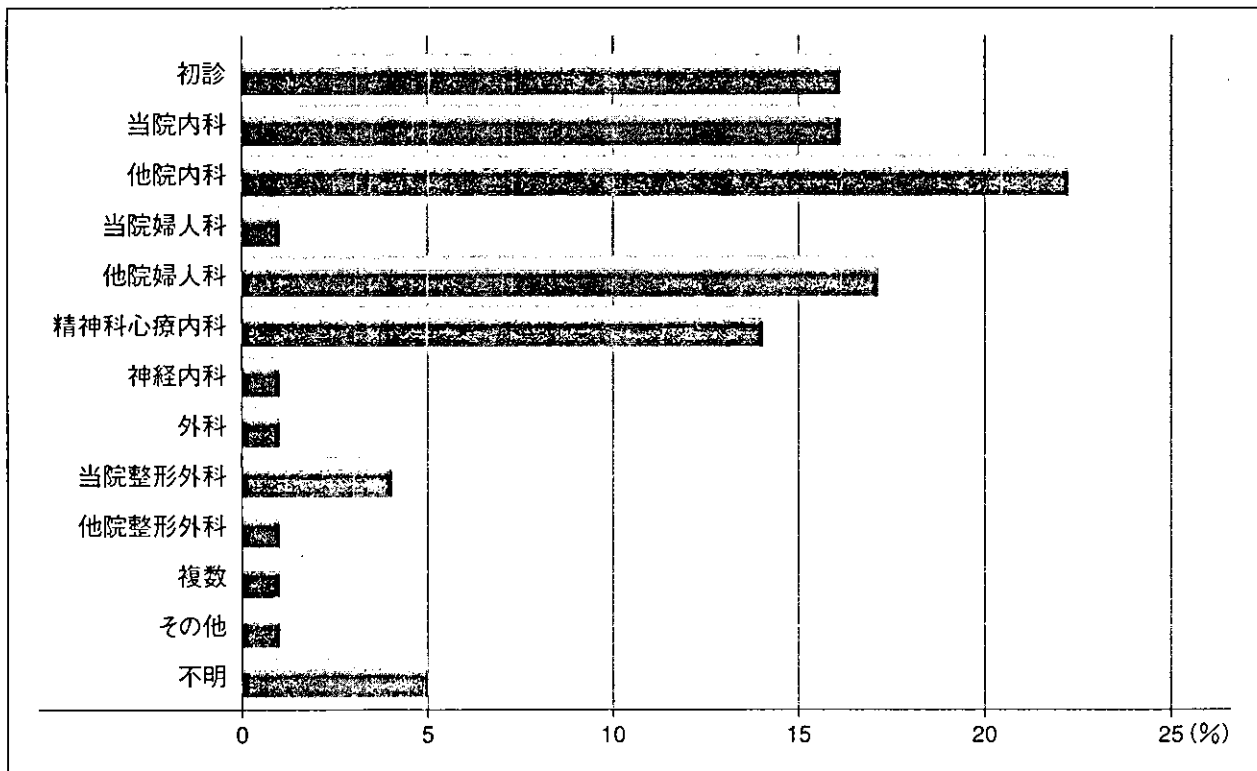


図2 受診者の通院歴(千葉県立東金病院女性専用外来)

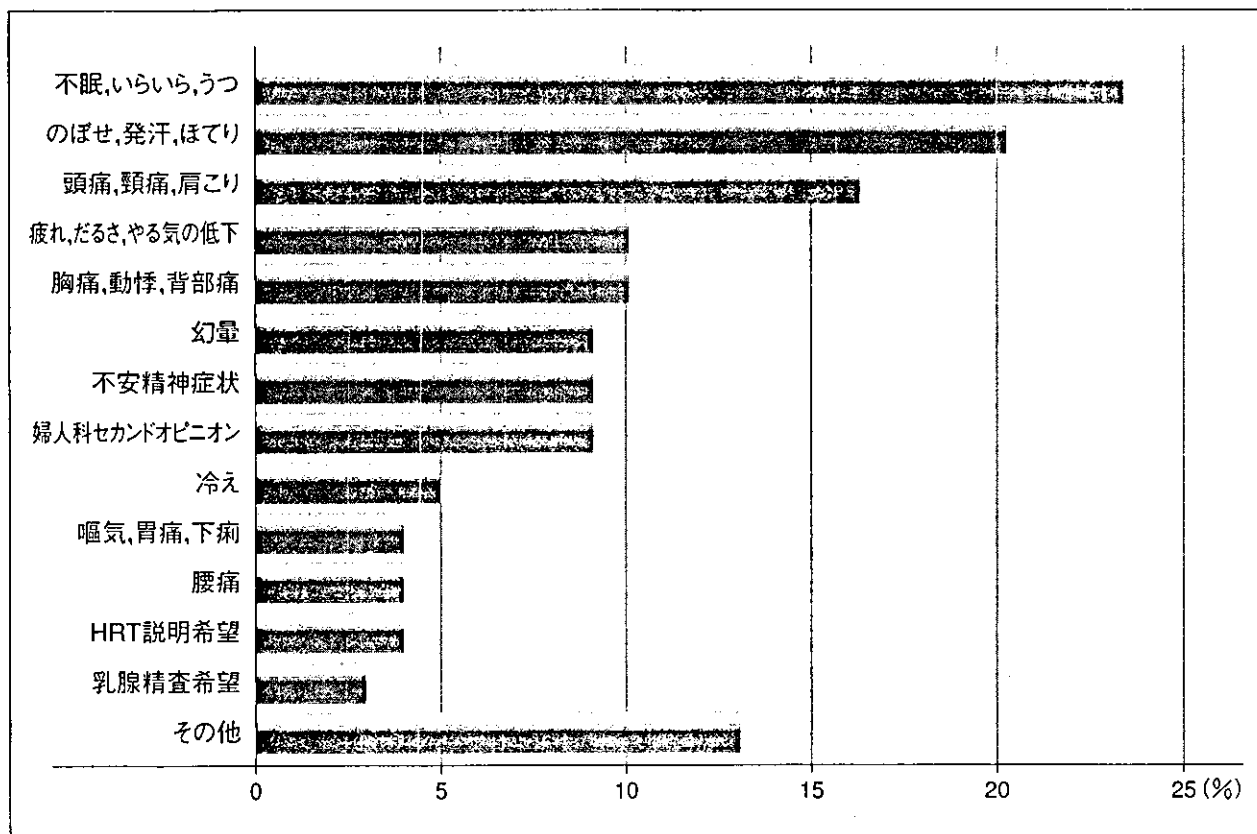


図3 来院時の症状・受診動機別頻度(千葉県立東金病院女性専用外来)

表1 女性専用外来受診者の診療科と検査項目

骨密度測定 (DEXA法)	25(人)	25.3(%)
骨粗鬆症外来	9	9.1
マンモグラフィー	24	24.2
乳腺外来	24	24.2

表2 女性専用外来受診者におけるHRTの施行と漢方薬の使用

HRT	開始	14.1(%)
	経験あり	6.1
	施行中説明希望	4
漢方薬		29.3

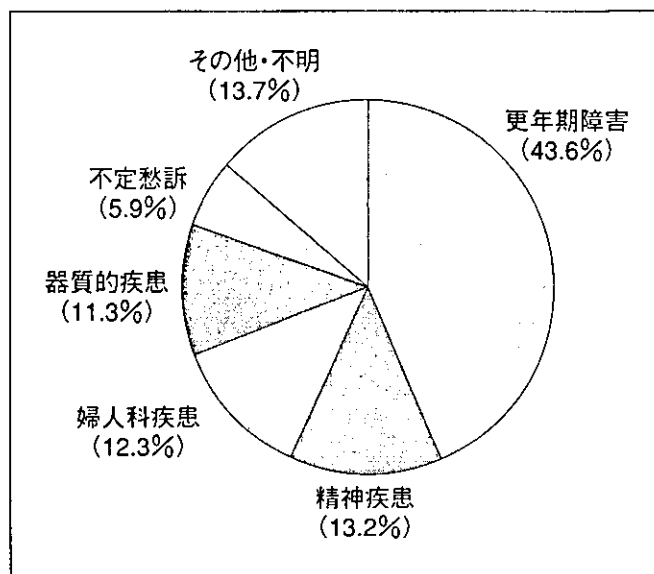


図4 受診者の疾患分類(千葉県立東金病院女性専用外来)

有しているものも多かった。主訴の症状での受診がはじめてなのは、わずか16.2%であった。

受診動機として、4か月間の統計で、主訴は不眠、いらいら、うつ傾向を訴えたものが23.2%、のぼせ、発汗、ほてりが20.2%、頭痛、頸痛、肩こりが16.2%、易疲労感、だるさややる気の低下を訴えたものと胸痛や動悸、背部痛を訴えたものがそれぞれ10.1%、幻覚、不安精神症状および婦人科のセカンドオピニオンを求める患者がそれぞれ9.1%であった(図3)。その他冷え、消化器症状、乳腺疾患精査希望、HRTの説明希望の例など多岐に渡った。来院者に施行した検査としては、一般血液検査、血中エストラジオール、卵胞刺激ホルモン(FSH)などの内分泌機能検査が多く、必要時骨代謝マーカー、甲状腺機能検査などを施行した。骨密度測定(DEXA法)を25.3%、マンモグラフィーを24.2%に施行、それぞれ骨粗鬆症外来、乳腺外来を受診した(表1)。

診断は、更年期障害が43.6%と最も多くを占め、気分障害(躁うつ病、うつ病)、パニック障害などの精神神経疾患が13.2%、子宮内膜症、無月経、月経困難症などの産婦人科疾患や、それらのセカンドオピニオンを求める者が12.3%の順であった(図4)。そのほか乳腺疾患の精査を希望するもの、

自律神経失調症、骨粗鬆症、筋緊張性頭痛などであった。器質的疾患が11.3%を占めたが、頸椎症、高血圧症、胸痛で来院した狭心症、無月経で来院した下垂体プロラクチン産生腫瘍などであった。また、冷えやめまいなど、器質的異常を伴わないいわゆる「不定愁訴」を主訴とする受診者も多く、このような病態の加療も女性専用外来の重要な役割であると考えられた。

治療は個々の病態にもよるが、漢方薬、カウンセリング(傾聴)、マイナートランキライザー、HRTなどを用いている。HRTについては、受診後に開始したものが14.1%、以前に経験があるものが6.1%、受診時施行中で説明を希望する者が4%であった(表2)。漢方薬を使用したものが29.3%と多くを占め、更年期障害、婦人科疾患、冷えや肩こりなどに使用されていた。女性専用外来における漢方薬の有用性を示唆している。

転帰としては、開設後5か月の時点で女性専用外来に通院継続中の者が43.4%であり、当院内科に通院中の者が11.1%、改善し終診が11.1%、他院婦人科が7.1%、他院内科が5.1%であり、東金病院が55.5%、他院紹介が20.2%であった。時間の経過とともに軽快終診や他院へ紹介となるケースが多い。治療中の他科専門医への紹介について

は産婦人科、精神神経科などであり、受診者の病態が多岐に渡ることから内科以外の医師との緊密な連携が必要とされていることを示している。紹介先の医師は必ずしも女性医師に限らず、信頼関係に基づいた連携が行われている。更年期障害やHRTなどの女性特異的な疾患とそれに対する治療に理解のある医療機関が増加することで、連携が一層スムーズになるものと期待される。

## 6. 女性専用外来の反響

当院での女性外来開始後は、全国でも有数の試みであり好評であることから、数々の報道取材を受けた。予約数の増加により担当医が次々に増員となり、平成14年4月より女性専用外来専任医も設置された。千葉県内の他の病院(県立循環器病センター、国保君津中央病院、国保旭中央病院、順天堂大学医学部附属浦安病院、亀田総合病院、県立佐原病院、東京慈恵会医科大学附属柏病院など)でも女性専用外来が続々と開始された。また、平成14年4月より県内15か所の保健所において、女性のための健康相談が無料で設置された。さらに9月からは千葉県での疫学調査が開始された。

女性専用外来開設の動きは千葉県内のみに留まらず、全国の各種病院に広がっており、県立東金病院では女性専用外来を開設予定の施設からの見学を多数受け入れてきている。

## 7. 女性専用外来の成果

当院における女性専用外来が開設されて以来、本年9月で丸2年を迎えた。種々のメディアで紹介された当外来の成果は、これまでにない、患者の要望に沿った新たな医療サービスを提供することが可能になったことだと考えられる。詳細は以下の通りである。

(1)これまで診療の場がなかった更年期障害などの女性に特有な症状・疾病のための診療の場をはじめ提供した。まず初診時30分の診察時間を設定し、傾聴に十分な時間をかけるようにしたこと、そして、身体症状と精神症状について総合的

に診療するというあり方が更年期障害の治療を有効にしたものと思われる。「健康ちば21」でのエビデンスにより、マンモグラフィーの導入を行ったことから、安心してHRTを施行することが可能となった。

(2)女性における個の医療の充実を図ることによって、これまで臓器別対応であった医療機関で解決できなかった疾患について問題の解決が可能となった。この中には冷えや頭痛、肩こりなどの「不定愁訴」と呼ばれる症状が見られ、西洋医学的には疾患概念がないにもかかわらず生活する上で不調をもたらす多種に渡る体調の不調について対応できる場を提供した。

(3)当院において女性専用外来のみならず他の専門外来においても、女性特異的な疾患に関する知識が啓発され、あるいは医療の実践が行われるようになった。

(4)女性専用外来の受診をきっかけに健康診断や乳腺疾患、婦人科疾患のスクリーニングを行い、疾患の早期発見、早期治療を行う場を提供した。これは、それまで恥ずかしくて受診を躊躇した女性にとっては乳癌、子宮癌、卵巣癌などの悪性疾患の早期発見の機会の増加につながる。閉経後の骨粗鬆症についても早期診断、早期治療の場を提供している。また、非特異的な症状に悩み、どの科を受診したらよいかわからない受診者の道標を示すプライマリケアの役割を果たすことも重要である。

(5)当院において女性専用外来が好評を博したことから、県内の複数の医療機関において、女性専用外来が開設されることとなり、当院ではこれまで、多くの県内外からの見学を受け入れている。

## 8. 今後の課題

女性専用外来は全国的にもまだ歴史が浅いことから、今後の発展のための課題がいくつかある。

### 1) 診療内容

まず、担当の女性医師自身が日々研鑽を積み、内科、産婦人科、精神科など多岐に渡る疾患を総

合的に診療するため、常に新たな知識を得る努力を続ける必要がある。また、今後の性差医療の発展のためにも、教育および基礎研究の充実が期待される。

診療の内容についても、東洋医学、産婦人科、精神科と内科に関わる領域の診療を行っているものの、内科の担当医師にとって内科以外の各分野については専門外であり、ようやく勉強を始めたところである。東洋医学が女性外来に有用であることは明確な事実であるが、使用される漢方薬は、西洋医学と比較して安全であると考えられているにもかかわらず、これまでに間質性肺炎や肝障害などの副作用が報告されている。また、精神科領域に関わることも多いが、うつ病に関わる自殺の危険性などが十分に理解されていないことも多いものと思われる。今後、治療や副作用などの情報についても研鑽と最新の情報が広く行き渡る必要がある。

#### 2) 診療科およびコ・メディカルスタッフとの協力

女性専用外来では、受診者は多岐に渡る主訴をもってその診療を希望して来院し、疾患も幅広い範囲に及ぶことや、患者の総合的な診療が必要であることから、院内外の専門医との連携が重要である。当院では外来の開始にあたり、各専門医に協力の依頼を行っているが、今後さらに緊密な連携を充実させる必要がある。

受診者は、疾患の背後に、両親の介護などのさまざまな社会的な問題を抱えている場合も多く、コ・メディカルスタッフとの協力は不可欠である<sup>34,5)</sup>。女性専用外来の診療に携わる医師のみならず看護師、薬剤師、保健師、栄養士などとの連携体制を構築していくことが今後の重要な課題である。平成15年2月より当院では臨床心理士との協力体制のもと、心理的側面の強い患者の治療に成果をあげている。また、本年度より不定期ながら外来看護部主催の勉強会も開かれるようになった。今後ますますコ・メディカルスタッフの役割は大きくなっていくであろう。

#### 3) 担当医のバックアップ

女性専用外来において担当医は、外来の性格上、多岐に渡る疾患に対応するのみならず、傾聴などを通じて受診者を精神的に受け止め、支える必要があることなどから、その負担は決して軽いものとはいえない。人間的な理解も必要とされている。

女性専用外来は従来にない医療であり、患者の高い評価を受けている。女性のニーズに沿い、一人の患者を心と体を含め全体を把握する医療において、担当医は従来の身体的疾患のみならず、精神的な側面に関しても、注意を払い、30分と長い時間の傾聴を行い、患者の日常生活におけるストレスについて受容を行うことは、精神科的面接のトレーニングを受けていない医師の側にストレスを添加することにもつながり、大きな心理的な負担を生じる可能性があることは否定できない事実である。

女性専用外来でその大きな効力が発揮されている「傾聴」についても、諸刃の刃であり、女性専用外来が患者にとって喜ばれる一番の要因であるものの、適切な枠組みの中で行われなければ、受け入れる側の担当医の心身の健康を害することにもなりかねない。今後、女性専用外来の発展のためには、担当医に対する適切なバックアップ体制が必要であると考えられる。

#### 4) その他

現場において、女性専用外来に携わっている担当医師はまだまだパイオニア的な存在であり、新たな分野を開拓する喜びとともに、当然のことであるがそれぞれ苦勞しながら診療を行っていることが予想される。普段の診療業務に加える形で女性専用外来の仕事を行っており、また、診療に関して十分に相談をすることもできない状況である機関も存在するであろう。

これらの医療従事者をめぐる問題について、女性専用外来を行ううえでの環境を整備するとともに、担当医同士の交流を活発にし、相互に理解し、助け合える状況を作っておく必要がある。女性医師らがお互いに相談しあい困難をチームワークで

乗り越えることが望まれる。千葉県的女性専用外来担当医の間では勉強会などの終了後情報交換などを行い、それぞれの問題点を相談したり、苦労している点をお互いに話し合ったりする場を設けている。交流や意見交換の有用性を強く実感している。

このような問題点についても、女性専用外来の地位と役割が明確化され確立されていくにしたがって解決されていくものと思われる。急速に発展している分野なのである。

## 9. 担当医と医療環境

当外来の担当医として求められるのは以下の点にあると思われる。受診者の訴えに30分辛抱強く耳を傾ける姿勢があり、受診者の持つ多岐に渡る疾患に対処するため全身をしっかりと観察し、循環器、内分泌疾患を含めよく診ることができるようなジェネラルフィジシャンであることである。また、担当医は性差に基づく医学の考え方に則って診療を行わなくてはならない。もちろん悪性疾患や産婦人科疾患に対する理解も必要である。今後、さまざまな分野に関わる女性専用外来担当医が専門性を生かしながら育っていくことであろう。

また、地域の医療施設との連携を通じて骨密度測定機などの高価な機械を共有し、診療において

は個々の診療所や開業医との連絡を行い、電子カルテを中心とした地域のネットワークなどを十分に活用することにより病診連携を図り、患者にとって質の高い医療サービスを地域全体で提供するよう支援していくことが、地域中核病院としての重要な役目である。

## まとめ

千葉県立東金病院で女性専用外来が開設されてから丸2年が経過した。新しい医療サービスと高い評価を受けているが、今後、担当医の研鑽とともに、診療体系および医療の中での性差医療の地位が確立され、教育、研究を含めてますます発展していくことが期待される。

### <文 献>

- 1) 竹尾愛理, 平賀幸枝, 大西真澄, 平井愛山: 千葉県立東金病院における女性専用外来のあゆみ. 全国自治体病院協議会雑誌, 41(7): 803-811, 2002.
- 2) 健康ちば21 <[http://www.pref.chiba.jp/syozoku/c\\_kenzou/kenkouchiba21/](http://www.pref.chiba.jp/syozoku/c_kenzou/kenkouchiba21/)>
- 3) 山下朱賀, 平賀幸枝: 女性専用外来のヴィジョンと看護の役割. ナースマネジャー, 4(1): 27-31, 2002.
- 4) 竹尾愛理, 平賀幸枝, 大西真澄, 平井愛山: 千葉県立東金病院における女性専用外来の成果と課題について. 看護, 54(12): 88-92, 2002.
- 5) 竹尾愛理, 平井愛山: 千葉県立東金病院における女性専用外来の歩みと今後の課題について. カレントセラピー, 21(3): 25-29, 2003.

# Bowel movement frequency, medical history and the risk of gallbladder cancer death: A cohort study in Japan

Kiyoko Yagyu,<sup>1</sup> Yingsong Lin,<sup>1</sup> Yuki Obata,<sup>1</sup> Shogo Kikuchi,<sup>1,5</sup> Teruo Ishibashi,<sup>2</sup> Michiko Kurosawa,<sup>3</sup> Yutaka Inaba<sup>3</sup> and Akiko Tamakoshi<sup>4</sup> for the JACC Study Group

<sup>1</sup>Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, 21 Karimata, Yazako, Nagakute-cho, Aichi-gun, Aichi 480-1195; <sup>2</sup>Asama General Hospital, 1862-1 Iwamura, Saku 385-5885; <sup>3</sup>Department of Epidemiology and Environmental Health, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421; and <sup>4</sup>Department of Preventive Medicine/Biostatistics and Medical Decision Making, Field of Social Life Science, Program in Health and Community Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550

(Received April 21, 2004/Revised June 5, 2004/Accepted June 8, 2004)

Few risk factors for gallbladder cancer have been identified with sufficient statistical power, because this cancer is rare. The present study was conducted to evaluate the association of bowel movement frequency and medical history with the risk of death from gallbladder cancer using the data set from a large-scale cohort study. A total of 113,394 participants (42.0% males), aged 40 to 89 years, were followed up for 11 years. Information on the medical history of selected diseases, history of blood transfusions, frequency of stools, and tendency toward diarrhea at baseline was collected through a self-administered questionnaire. The Cox proportional hazard model was used to estimate the hazard ratio (HR). During the follow-up period, a total of 116 deaths (46 males, 70 females) from gallbladder cancer were identified. After adjustments for age and gender, history of hepatic disease (HR: 2.28; 95% confidence intervals (95% CI): 1.24–4.21), frequency of stool, and tendency toward diarrhea (HR: 0.26; 95% CI: 0.08–0.83) were found to be significantly associated with the risk of death from gallbladder cancer. Compared with those who had a stool at least once a day, the HR was 2.06 (95% CI: 0.82–5.18) for those who had a stool less than once in 6 days ( $P$  for trend=0.050). In this prospective study, constipation and a history of hepatic disease were found to elevate the risk of gallbladder cancer death, whereas a tendency toward diarrhea diminished it. (Cancer Sci 2004; 95: 674–678)

Gallbladder cancer has a poor prognosis, and its incidence increases with age.<sup>1–3</sup> Moreover, there are geographic and gender variations in both prevalence and mortality.<sup>4–6</sup> The mortality rate is relatively high in Japan,<sup>7–10</sup> and the incidence is increasing.<sup>11–13</sup> Although several risk factors for gallbladder cancer have been suggested, such as obesity,<sup>14</sup> history of gallstones<sup>1, 15, 16, 23–29</sup> or cholecystitis,<sup>20, 22–30</sup> history of typhoid infection,<sup>14, 15, 21, 31–34</sup> and life style-related factors,<sup>17–23</sup> the etiology of gallbladder cancer is poorly understood. However, because of the rarity of gallbladder cancer, most previous research has involved a case-control study of small numbers of patients. Therefore, they lacked sufficient statistical power to identify risk factors for this cancer. The results have been inconsistent regarding the association between bowel movement frequency and the risk of gallbladder cancer. A case-control study<sup>20</sup> indicated that loose stools were associated with an increased risk of gallbladder cancer, while constipation was found to be related to risk of gallbladder cancer in another case-control study.<sup>35</sup>

Using the data set from a large-scale prospective cohort study with approximately 11 years of follow-up, we assessed the association of the medical history of selected diseases and condition of bowel movement frequency with the risk of death from gallbladder cancer.

## Subjects and Methods

**JACC study (study cohorts).** The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk sponsored by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (JACC Study) is a prospective cohort study conducted to evaluate risk factors for a variety of cancers. Details concerning the design and conduct of the JACC Study have been described elsewhere.<sup>36</sup> In brief, the study was conducted from 1988 through 1990, during which period 125,000 healthy individuals aged 40–89 years from 45 areas throughout Japan were enrolled as a basic cohort population. In the majority of study areas, individuals were enrolled by signing the cover page of a questionnaire, while in some areas, enrollment occurred at the group level by explaining the aim of the study and confidentiality of the data to a leader of the community. The participants were asked to complete a questionnaire including information on demographic characteristics, life style factors and medical history, and were followed up until the end of 1999. During the follow-up period, the vital status of participants was determined from the residential registration records. Cause of death was confirmed by examining death certificates held at the regional health center, with the permission of the Director-General of the Prime Minister's Office, Ministry of Public Management, Home Affairs, Post and Telecommunications. Cause of death was classified according to the International Classification of Disease, 9th revision: ICD-9<sup>37</sup> and 10th revision: ICD-10.<sup>38</sup>

**Participants.** The end point in this study was death from gallbladder cancer (156.0 for ICD-9, C23 for ICD-10). The person-time of follow-up for each participant was calculated from the day of enrollment to the day of death from gallbladder cancer or any other cause, or to the time the person moved out of the study area, or to the end of 1999, whichever came first. Participants who died from causes other than gallbladder cancer or who moved out of the study area were treated as censored cases. We excluded subjects who had a history of digestive cancer (stomach, esophageal, liver, pancreas, colon, and rectum) at baseline. To remove a cancer-related effect, we also excluded subjects who died from gallbladder cancer within 2 years from baseline (7 males and 12 females). The number of participants finally included in the present analysis was 113,394 (47,673 males and 65,721 females), ranging in age from 40 to 89 years at entry.

**Questionnaire.** At baseline, a questionnaire was used to collect data on demographic characteristics, medical history of selected diseases (hepatic disease, gallstone or cholecystitis, diabetes mellitus, gastric or duodenal ulcer, dysentery, and typhoid), his-

<sup>5</sup>To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: kikuchis@aichi-med-u.ac.jp

tory of blood transfusion, frequency of stool, and a tendency toward diarrhea. With regard to the medical history of selected diseases and history of blood transfusion, participants were asked to answer yes or no to each question. Stool was classified by frequency into three categories: more than once per day, once in 2–3 days, and less than once per 4 days. Subjects were asked to describe their tendency toward diarrhea: no, yes, or intermediate.

**Statistical analysis.** Statistical analysis was performed using the SAS Software System.<sup>39)</sup> Person-years for each participant was calculated from the date of enrollment to the primary endpoint, death, moving away or December 31, 1999. Hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (95% CI) were estimated using Cox proportional hazard models.<sup>40)</sup> HR by gender was adjusted for age and overall HR was adjusted for age and gender in all analyses. All variables were entered as dummy variables. All tests of significance were two-sided and a *P* value less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

The demographic characteristics of study subjects at the start of follow-up are shown in Table 1. A total of 116 deaths (46 males and 70 females) from gallbladder cancer were identified during a follow-up of 1,104,858.7 person-years. The mean follow-up period was 9.7 years (standard deviation, 2.4). The crude mortality rate was estimated to be 10.07 per 100,000 population among males and 10.80 per 100,000 population among females. Among gallbladder cancer deaths, the rate for those who had a medical history of hepatic disease, diabetes mellitus, gastric or duodenal ulcer, dysentery, and typhoid was higher among males than among females. There were no gallbladder cancer deaths among males with a stool frequency of less than once per 4 days.

Table 2 shows the HRs for gallbladder cancer death according to medical history of selected diseases and history of blood transfusions. Overall, those with a history of hepatic disease showed a significantly elevated risk for gallbladder cancer death (HR: 2.28; 95% CI: 1.24–4.21; *P*=0.008). Except for hepatic disease, medical history of selected diseases and history

Table 1. Demographic characteristics of subjects at baseline

	Males			Females		
	<i>N</i>	(%)	Death from gallbladder cancer <sup>f)</sup>	<i>N</i>	(%)	Death from gallbladder cancer <sup>f)</sup>
Age group						
40–49	11,793	24.7	1	15,401	23.38	7
50–59	13,969	29.2	4	19,742	30.0	13
60–69	13,859	29.0	23	19,442	29.51	18
70–79	6647	13.9	15	9102	13.82	27
80–89	1546	3.2	3	2191	3.3	5
Overall	47,814	100.0	46	65,878	100.0	70
Medical history						
Hepatic disease						
No	34,532	91.7	23	48,972	94.2	48
Yes	3141	8.3	6	3038	5.8	6
Gallstone or cholecystitis						
No	37,739	95.6	31	51,464	94.2	51
Yes	1745	4.4	2	3151	5.8	4
Diabetes mellitus						
No	38,582	92.8	32	54,409	95.6	54
Yes	2974	7.2	4	2524	4.4	6
Gastric or duodenal ulcer						
No	32,239	77.2	26	50,101	88.5	51
Yes	9530	22.8	9	6497	11.5	8
Dysentery						
No	37,690	97.6	32	52,448	98.4	55
Yes	913	2.4	2	832	1.6	0
Typhoid						
No	37,974	98.4	32	52,620	98.7	55
Yes	634	1.6	2	667	1.3	0
History of blood transfusion						
No	35,410	89.7	28	48,430	89.0	43
Yes	4079	10.3	7	5967	11.0	8
Stool frequency						
More than once per day	33,756	88.3	22	36,973	69.1	36
Once per 2–3 days	4008	10.5	7	14,268	26.6	14
Less than once per 4 days	482	1.2	0	2263	4.3	5
Tendency toward diarrhea						
No	24,611	63.8	27	42,210	79.5	49
Intermediate	6687	17.3	5	6064	11.4	4
Yes	7288	18.9	1	4832	9.1	2

f) Seven males and 12 females who died within 2 years from baseline were excluded.

**Table 2. The hazard ratio of death from gallbladder cancer in relation to medical history of selected diseases**

	Male <sup>1)</sup>					Female <sup>1)</sup>					Overall <sup>2)</sup>		
	Person-year	No. of deaths	Hazard ratio	(95% CI)	P value	Person-year	No. of deaths	Hazard ratio	(95% CI)	P value	Person-year	No. of deaths	Hazard ratio
<b>Hepatic disease</b>													
No	327,619.6	23	1.00			475,332.0	48	1.00			802,951.6	71	1.00
Yes	27,961.2	6	3.06	(1.24–7.51)	0.015	28,364.9	6	1.86	(0.79–4.34)		56,326.1	12	2.28
<b>Gallstone or cholecystitis</b>													
No	361,260.2	31	1.00			505,421.1	51	1.00			866,681.3	82	1.00
Yes	15,924.6	2	1.23	(0.27–4.71)		30,002.8	4	1.05	(0.38–2.90)		45,927.4	6	1.07
<b>Diabetes mellitus</b>													
No	372,974.4	32	1.00			538,888.2	54	1.00			911,862.6	86	1.00
Yes	26,866.9	4	1.36	(0.48–3.86)		23,058.1	6	1.84	(0.79–4.30)		49,925.0	10	1.60
<b>Gastric or duodenal ulcer</b>													
No	309,919.8	26	1.00			495,009.8	51	1.00			804,929.6	77	1.00
Yes	91,433.4	9	1.11	(0.52–2.36)		63,074.1	8	1.10	(0.52–2.31)		154,507.5	17	1.09
<b>Dysentery</b>													
No	352,055.5	32	1.00			504,399.7	55	1.00			856,455.2	87	1.00
Yes	8,493.9	2	1.95	(0.47–8.16)		7974.1	0	—	(—)		16,468.0	2	1.02
<b>Typhoid</b>													
No	355,060.6	32	1.00			506,157.8	55	1.00			861,218.4	87	1.00
Yes	5526.3	2	2.05	(0.49–8.67)		6269.1	0	—	(—)		11,795.4	2	1.03
<b>History of blood transfusion</b>													
No	338,783.4	28	1.00			473,279.2	43	1.00			812,062.6	71	1.00
Yes	36,090.1	7	1.78	(0.77–4.08)		56,854.5	8	1.47	(0.69–3.12)		92,944.6	15	1.62

1) Adjusted for age.

2) Adjusted for age and gender.

**Table 3. The hazard ratio of death from gallbladder cancer in relation to bowel movement frequency**

	Male <sup>1)</sup>				Female <sup>1)</sup>				Overall <sup>2)</sup>			
	Person-year	No. of deaths	Hazard ratio	(95% CI)	Person-year	No. of deaths	Hazard ratio	(95% CI)	Person-year	No. of deaths	Hazard ratio	(95% CI)
<b>Stool frequency</b>												
More than once per day	318,542.4	22	1.00		357,335.2	36	1.00		675,877.6	58	1.00	
Once per 2–3 days	35,202.2	7	2.24	(0.95–5.29)	136,568.8	14	1.07	(0.58–1.98)	171,771.0	21	1.35	(0.81–2.24)
Less than once per 4 day	3748.0	0	—	(—)	20,905.4	5	2.39	(0.94–6.10)	24,653.4	5	2.06	(0.82–5.18)
			<i>P</i> for trend	0.208			<i>P</i> for trend	0.088			<i>P</i> for trend	0.050
<b>Tendency toward diarrhea</b>												
No	230,058.7	27	1.00		407,817.0	49	1.00		637,875.7	76	1.00	
Intermediate	62,712.5	5	0.84	(0.32–2.18)	57,326.6	4	0.61	(0.22–1.68)	120,039.1	9	0.71	(0.35–1.42)
Yes	68,760.7	1	0.18	(0.02–1.31)	45,969.7	2	0.37	(0.08–1.83)	114,730.4	3	0.26	(0.08–0.83)
			<i>P</i> for trend	0.079			<i>P</i> for trend	0.063			<i>P</i> for trend	0.014

1) Adjusted for age.

2) Adjusted for age and gender.

of blood transfusions were not associated with the risk.

The HRs for gallbladder cancer death according to bowel movement frequency are shown in Table 3. For stool frequency, the HR was elevated for those who had a stool once per 2–3 days in males. The HR was substantially elevated for those who had a stool less than once in 4 days in females. Overall, compared with those who had a stool at least once a day, the HR was 1.35 (95% CI: 0.81–2.24) for those who had a stool once in 2–3 days, and 2.06 (95% CI: 0.82–5.18) for those who had a stool less than once per 4 days. This trend was statistically significant (*P* for trend=0.050). A tendency toward diarrhea by gender was inversely associated with the risk of gallbladder cancer death. Overall, it was significantly and inversely associated with the risk of gallbladder cancer death (*P* for trend=0.014), i.e., those with such a tendency showed a mark-

edly decreased risk (HR: 0.26; 95% CI: 0.08–0.83; *P*=0.023).

### Discussion

In the present study, we focused on the association between medical history or bowel movement frequency and the risk of death from gallbladder cancer and found that a history of hepatic disease, infrequent stool and frequent diarrhea were associated with that risk. Initially, the analyses were carried out for each gender. As we obtained similar results for male and female subjects, we carried out subsequent analyses for all subjects combined.

A weakness of the present study is that the end point was set up as death from gallbladder cancer. However, that may have little influence on the results, since the prognosis for gallblad-



der cancer is so severe. To remove the effect of pre-existing gallbladder cancer at baseline, we excluded subjects who died from gallbladder cancer within 2 years from baseline.

We observed that participants with a history of hepatic disease had a significantly elevated risk for gallbladder cancer death. It has been suggested that chronic viral hepatitis may play a role in the development of gallbladder cancer since the damaged liver might produce a carcinogen. However, since we lacked any information about chronic viral hepatitis infection, we could not examine such an association in detail.

Previous epidemiological studies have suggested that a history of gallstones<sup>16, 23-26, 30</sup> and cholecystitis<sup>20, 22</sup> are potential risk factors for gallbladder cancer. Since data on the medical history of diseases such as gallstones were obtained by self-reporting, it is likely that those who did not experience clinical symptoms were overlooked, which may explain the low frequency of gallstones observed in the present study.

We observed no association of a history of diabetes mellitus, or gastric or duodenal ulcer with gallbladder cancer risk, in accordance with several previous studies.<sup>14, 20, 30</sup>

Typhoid infection<sup>14, 15, 21, 31-34</sup> may be a risk factor for gallbladder cancer. We could not examine the role of typhoid or dysentery infection in gallbladder cancer development, since the prevalence of these diseases is extremely low in Japan.<sup>41</sup> For that reason, even if typhoid infection may be a risk factor for gallbladder cancer, its influence is considered to be limited in Japan.

As several studies have implied that viral infection may play a role in gallbladder carcinogenesis,<sup>34, 42, 43</sup> some viral infections may have occurred through blood transfusion in some patients. However, we observed no significantly elevated risk among those who had a history of blood transfusion.

One case-control study has shown that loose stools or reporting two or more bowel movement per day was associated with an increased risk of gallbladder cancer.<sup>20</sup> In contrast, we found that stool infrequency seriously elevated that risk. The association between gallbladder cancer and stool infrequency can be explained by the role of bile acids; secondary bile acids (deoxycholic acid and lithocholic acid) in particular may be involved in this association. Secondary bile acids are formed in the large bowel by the bacterial degradation of primary bile acids, and are normally present in small quantities in the gallbladder. One study showed that patients with gallbladder cancer had a significantly higher concentration of secondary bile acids than control patients.<sup>44</sup> A hypothesis described in another report was that lipophilic bile acids (lithocholate and deoxycholate) are excreted in bile, and if retained over a long enough period in the gallbladder, may be carcinogenic.<sup>45</sup> Furthermore, it has been reported that secondary bile acids may be a causal factor in the development of colon cancer,<sup>46</sup> and that there was a positive association between constipation and an increased risk for colon cancer.<sup>47</sup> Because of long retention, stool infrequency may increase re-absorption into the bile of secondary bile acids formed in large quantities in the colon, via enterohepatic circulation, suggesting that an increase of secondary bile acids induced by stool infrequency may elevate the risk of gallbladder cancer.

Although diarrhea has been shown to be associated with an increased risk of gallstones,<sup>19</sup> its role in gallbladder carcinogenesis is disputed.<sup>20, 48, 49</sup> The present study showed that diarrhea actually decreased the risk, through the mechanism of this effect remains unclear. However, when the factor of stool frequency is combined, the results would seem to be consistent with the finding of an increased risk of gallbladder cancer asso-

ciated with constipation. Further studies are required to confirm this association conclusively.

In conclusion, this prospective cohort study indicated that both constipation and a history of hepatic disease may be positive risk factors for gallbladder cancer death. On the other hand, a history of blood transfusion and a medical history of selected diseases, other than hepatic diseases, were not associated with that risk.

The present members of the JACC Study and their affiliations are as follows: Dr. Akiko Tamakoshi (present chairman of the study group), Nagoya University Graduate School of Medicine; Dr. Mitsuru Mori, Sapporo Medical University School of Medicine; Dr. Ichiro Tsuji, Tohoku University Graduate School of Medicine; Dr. Yoshikazu Nakamura, Jichi Medical School; Dr. Hiroyasu Iso, Institute of Community Medicine, University of Tsukuba; Dr. Haruo Mikami, Chiba Cancer Center; Dr. Yutaka Inaba, Juntendo University School of Medicine; Dr. Yoshiharu Hoshiyama, Showa University School of Medicine; Dr. Hiroshi Suzuki, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences; Dr. Hiroyuki Shimizu, Gifu University School of Medicine; Dr. Hideaki Toyoshima, Nagoya University Graduate School of Medicine; Dr. Shinkan Tokudome, Nagoya City University Graduate School of Health Sciences; Dr. Yoshinori Ito, Fujita Health University School of Health Sciences; Dr. Shuji Hashimoto, Fujita Health University School of Medicine; Dr. Shogo Kikuchi, Aichi Medical University School of Medicine; Dr. Akio Koizumi, Graduate School of Medicine an Faculty of Medicine, Kyoto University; Dr. Takashi Kawamura, Kyoto University Center for Student Health; Dr. Yoshiyuki Watanabe and Dr. Tsuneharu Miki, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science; Dr. Chigusa Date, Faculty of Human Environmental Sciences Mukogawa Women's University; Dr. Kiyomi Sakata, Wakayama Medical University; Dr. Takayuki Nose, Tottori University Faculty of Medicine; Dr. Norihiko Hayakawa, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University; Dr. Takesumi Yoshimura, Institute of Industrial Ecological Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan; Dr. Katsuhiro Fukuda, Kurume University School of Medicine; Dr. Naoyuki Okamoto, Kanagawa Cancer Center; Dr. Hideo Shio, Moriyama Municipal Hospital; Dr. Yoshiyuki Ohno (former chairman of the study group), Asahi Rosai Hospital; Dr. Tomoyuki Kitagawa, Cancer Institute of the Japanese Foundation for Cancer Research; Dr. Toshio Kuroki, Gifu University; and Dr. Kazuo Tajima, Aichi Cancer Center Research Institute. The past investigators of the study group were listed in reference 36 except for the following seven members (affiliations are those at the time when they participated in the study): Dr. Takashi Shimamoto, Institute of Community Medicine, University of Tsukuba; Dr. Heizo Tanaka, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University; Dr. Shigeru Hisamichi, Tohoku University Graduate School of Medicine; Dr. Masahiro Nakao, Kyoto Prefectural University of Medicine; Dr. Takaichiro Suzuki, Research Institute, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases; Dr. Tsutomu Hashimoto, Wakayama Medical University; and Dr. Teruo Ishibashi, Asama General Hospital. The authors wish to express their appreciation to Dr. K. Aoki, Professor Emeritus, Nagoya University School of Medicine and the former chairman of the Monbusho ECC (steering committee of the JACC study, i.e., the Research Committee on Evaluation of Risk Factors for Cancer by Large-scale Cohort Study) and to Dr. Haruo Sugano, former Director of the Cancer Institute of the Japanese Foundation of Cancer Research, who contributed greatly to the initiation of the study, and also to Ms. M. Endo and Ms. K. Takaba for their assistance. The JACC study has been supported by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (Monbusho/Monbukagakusho) (Nos. 61010076, 62010074, 63010074, 1010068, 2151065, 3151064, 4151063, 5151069, 6279102, 11181101, 12218237).

1. Diehl AK. Epidemiology of gallbladder cancer: a synthesis of recent data. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 1209-14.

2. Maram ES, Ludwig J, Kurland LT, Brian DD. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic biliary ducts in Rochester, Minnesota, 1935-1971. *Am J*

- Epidemiol* 1979; **109**: 152-7.
3. Manfredi S, Benhamiche AM, Isambert N, Prost P, Jouve JL, Faivre J. Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma: a population-based study in France. *Cancer* 2000; **89**: 757-62.
  4. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992; **70**: 1493-7.
  5. Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S, editors. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Sci Publ; 1976.
  6. Serra I, Calvo A, Maturana M, Medina E, Sharp A. Changing trends of gallbladder cancer in Chile, a high-risk area. *Int J Cancer* 1990; **45**: 376-7.
  7. Levin B. Gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 1999; **10**: 129-30.
  8. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Pancreatico-biliary malignancy: prevalence and risk factors. *Ann Oncol* 1999; **10**: 1-3.
  9. Tominaga S. Epidemiology on the gallbladder cancer and gallstone in Japan. *Diagn Ther* 1986; **74**: 1917-22.
  10. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health and Welfare. Vital statistics of Japan 1950-Vital statistics of Japan 1999. Tokyo: Health and Welfare Statistics Association; 1952-2001.
  11. Tominaga S, Ohshima A, Kuroishi T, editors. KA. Cancer statistics-Prevalence/incidence/prognosis, 1999. Tokyo: Shinohara Syuppan Co; 1999.
  12. The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1995: estimates based on data from nine population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol* 2000; **30**: 318-21.
  13. Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Time-trend in cancer incidence and mortality in Japan. *Jpn J Cancer Chemother* 2001; **28**: 137-41.
  14. Strom BL, Soloway RD, Rios-Dalenz JL, Rodriguez-Martinez HA, West SL, Kinman JL, Polansky M, Berlin JA. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer* 1995; **76**: 1747-56.
  15. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P, Zatonski WA. Epidemiology of gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; **46**: 1529-32.
  16. Khan ZR, Neugut AI, Ahsan H, Chabot JA. Risk factors for biliary tract cancers. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 149-52.
  17. Moerman CJ, Bueno-de-Mesquita HB. The epidemiology of gallbladder cancer: lifestyle related risk factors and limited surgical possibilities for prevention. *Hepatogastroenterology* 1999; **46**: 1533-9.
  18. Chow WH, McLaughlin JK, Hrubec Z, Fraumeni JF Jr. Smoking and biliary tract cancers in a cohort of US veterans. *Br J Cancer* 1995; **72**: 1556-8.
  19. Chow WH, McLaughlin JK, Menck HR, Mack TM. Risk factors for extrahepatic bile duct cancers: Los Angeles County, California (USA). *Cancer Causes Control* 1994; **5**: 267-72.
  20. Zatonski WA, Lowenfels AB, Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita HB, Ghadirian P, Jain M, Przewozniak K, Baghurst P, Moerman CJ, Simard A, Howe GR, McMichael AJ, Hsieh CC, Walker AM. Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: a case-control study of the SEARCH Program of the International Agency for Research on Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**: 1132-8.
  21. Dutta U, Garg PK, Kumar R, Tandon RK. Typhoid carriers among patients with gallstones are at increased risk for carcinoma of the gallbladder. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 784-7.
  22. Yen S, Hsieh CC, MacMahon B. Extrahepatic bile duct cancer and smoking, beverage consumption, past medical history, and oral-contraceptive use. *Cancer* 1987; **59**: 2112-6.
  23. Vitetta L, Sali A, Little P, Mrazek L. Gallstones and gall bladder carcinoma. *Aust N Z J Surg* 2000; **70**: 667-73.
  24. Chow WH, Johansen C, Gridley G, Mellemkjaer L, Olsen JH, Fraumeni JF Jr. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer* 1999; **79**: 640-4.
  25. Lowenfels AB, Walker AM, Althaus DP, Townsend G, Domellof L. Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: an interracial study. *Int J Epidemiol* 1989; **18**: 50-4.
  26. Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983; **250**: 2323-6.
  27. Unno M, Suzuki M, Matsuno M, Suzuki N. Cancer of the gallbladder in Japan. *KAN-TAN-SUI* 1997; **35**: 137-42 (in Japanese).
  28. Maringhini A, Moreau JA, Melton LJ 3rd, Hench VS, Zinsmeister AR, DiMaggio EP. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 1987; **107**: 30-5.
  29. Serra I, Yamamoto M, Calvo A, Cavada G, Baez S, Endoh K, Watanabe H, Tajima K. Association of chili pepper consumption, low socioeconomic status and longstanding gallstones with gallbladder cancer in a Chilean population. *Int J Cancer* 2002; **102**: 407-11.
  30. Scott TE, Carroll M, Cogliano FD, Smith BF, Lamorte WW. A case-control assessment of risk factors for gallbladder carcinoma. *Dig Dis Sci* 1999; **44**: 1619-25.
  31. Caygill CP, Hill MJ, Braddick M, Sharp JC. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers. *Lancet* 1994; **343**: 83-4.
  32. Shukla VK, Singh H, Pandey M, Upadhyay SK, Nath G. Carcinoma of the gallbladder-is it a sequel of typhoid? *Dig Dis Sci* 2000; **45**: 900-3.
  33. Nath G, Singh H, Shukla VK. Chronic typhoid carriage and carcinoma of the gallbladder. *Eur J Cancer Prev* 1997; **6**: 557-9.
  34. Kuba K, Yamaguchi K, Nishiyama K, Noshiro H, Shimizu S, Chijiwa K, Tanaka M. Gallbladder carcinoma in an asymptomatic biliary typhoid carrier: report of a case. *Am J Gastroenterol* 1998; **93**: 656-7.
  35. Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J. A population-based case-control study of cancer of the bile ducts and gallbladder in Quebec, Canada. *Epidemiol Sante Publique* 1993; **41**: 107-12.
  36. Ohno Y, Tamakoshi A. Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk sponsored by Monbusho (JACC study). *J Epidemiol* 2001; **11**: 144-50.
  37. World Health Organization. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death, based on the recommendations of the ninth revision conference, 1975. Geneva: World Health Organization; 1977.
  38. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problem. 10th rev. vol.1. Geneva: World Health Organization; 1992.
  39. SAS Institute. SAS procedures: reference. Tokyo: SAS Institute; 1995 (in Japanese).
  40. SAS Institute. SAS/STAT software: lifetest, phreg procedure. SAS technical report J-117. Tokyo: SAS Institute; 1993 (in Japanese).
  41. Statistics and Information Department MsS, Ministry of Health and Welfare. Statistics on communicable diseases Japan 1998, 1999 (Jan-Mar). Tokyo: Health and Welfare Statistics Association; 2000.
  42. Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, Feng Y, Taylor NS, Paster BJ, Ericson RL, Lau CN, Correa P, Araya JC, Roa I. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998; **114**: 755-63.
  43. Matsumine T. Gallbladder cancer genesis and *Salmonella typhi*. *J Clin Exp Med* 1982; **123**: 247-8 (in Japanese).
  44. Shukla VK, Tiwari SC, Roy SK. Biliary bile acids in cholelithiasis and carcinoma of the gall bladder. *Eur J Cancer Prev* 1993; **2**: 155-60.
  45. Pandey M, Shukla VK. Fatty acids, biliary bile acids, lipid peroxidation products and gallbladder carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev* 2000; **9**: 165-71.
  46. Hill M. Metabolic epidemiology of dietary factors in large bowel cancer. *Cancer Res* 1974; **35**: 3398-402.
  47. Roberts MC, Millikan RC, Galanko JA, Martin C, Sandler RS. Constipation, laxative use, and colon cancer in a North Carolina population. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 857-64.
  48. Zatonski WA, La Vecchia C, Przewozniak K, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Boyle P. Risk factors for gallbladder cancer: a Polish case-control study. *Int J Cancer* 1992; **51**: 707-11.
  49. Endoh K, Nakadaira H, Yamazaki O, Yamamoto M, Tajima K, Serra IC, Calvo AB, Baez SV. Risk factors for gallbladder cancer in Chilean females. *Jpn J Public Health* 1997; **44**: 113-22 (in Japanese).



## SHORT REPORT

# PROSPECTIVE STUDY OF TRANSFUSION HISTORY AND THYROID CANCER INCIDENCE AMONG FEMALES IN JAPAN

Yoshihisa FUJINO<sup>1,2</sup>, \* Akiko TAMAKOSHI<sup>3</sup>, Yoshiharu HOSHIYAMA<sup>4</sup>, Haruo MIKAMI<sup>5</sup>, Naoyuki OKAMOTO<sup>6</sup>, Yoshiyuki OHNO<sup>7</sup>, Takesumi YOSHIMURA<sup>1</sup> and the Japan Collaborative Cohort Study Group<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Epidemiology, Institute of Industrial Ecological Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan

<sup>2</sup>Department of Epidemiology, Statistics and Public Health, University of Wales College of Medicine, United Kingdom

<sup>3</sup>Department of Preventive Medicine/Biostatistics and Medical Decision Making, Field of Social Life Science, Program in Health and Community Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>4</sup>Department of Public Health, Showa University School of Medicine, Japan

<sup>5</sup>Head Division of Epidemiology, Chiba Cancer Center Research Institute, Chiba, Japan

<sup>6</sup>Department of Epidemiology, Research Institute, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan

<sup>7</sup>Labour Welfare Corporation Asahi Rosai Hospital, Asahi, Japan

<sup>8</sup>See Acknowledgements

A link between hepatitis C virus (HCV) infection and thyroid cancer was recently reported in a series of case-control studies in southern Italy. A prospective study could reinforce these findings. However, cohort studies that began before 1990 rarely assessed serological HCV infection. In addition, thyroid cancer is rare and generally has a good prognosis. Therefore, incidence outcome data are required, rather than mortality data, to evaluate the risk of thyroid cancer. Blood transfusion history might be a possible substitute measure to evaluate the cancer risks associated with HCV infection because blood transfusions were the major HCV transmission route in Japan until 1992. The purpose of our study was therefore to examine the association between transfusion history and thyroid cancer. A baseline survey of members of the JACC Study was conducted from 1988 until 1990, which involved 110,792 participants from 45 areas throughout Japan. Data were collected from a total of 37,983 women with no history of cancer at the baseline (337,906 person-years) and 79 cases of thyroid cancer were identified among this group. A history of blood transfusion marginally increased the risk of thyroid cancer [risk ratio (RR) = 1.77, 95% confidence interval (CI) = 0.95–3.30], and a history of transfusion and/or liver disease significantly increased the thyroid cancer risk (RR = 1.84, 95% CI = 1.07–3.16). These results indirectly support an association between HCV and thyroid cancer. In addition, our data reveal an association between blood transfusion and thyroid cancer, which might be facilitated by transfusion-associated immunomodulation.

© 2004 Wiley-Liss, Inc.

**Key words:** thyroid cancer; blood transfusion; hepatitis C virus; immunomodulation; Japanese population

Infection with the hepatitis C virus (HCV) is a strong risk factor for liver cancer<sup>1</sup> and several studies have reported associations between HCV and other cancers, including non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma.<sup>2,3</sup> In addition, a novel link between HCV and thyroid cancer was recently reported in a series of case-control studies in southern Italy.<sup>4–6</sup> For example, Montella *et al.*<sup>4</sup> carried out a hospital-based study in an area of southern Italy with a high prevalence of HCV (up to 12.6%) among the general population. Their study group comprised 106 female patients who had been histologically diagnosed with thyroid cancer and 116 controls who were hospitalised without any history of cancer. The odds ratio (OR) for the relationship between serological HCV-positive status and thyroid cancer among females was 4.0 [95% confidence interval (CI) = 1.1–8.8].

A prospective study could confirm the association between HCV and thyroid cancer. However, cohort studies that began before 1990 rarely assessed serological HCV infection, as the virus was only identified in 1988. In addition, thyroid cancer is relatively

rare and generally has a good prognosis. Therefore, incidence rather than mortality data are required to evaluate the thyroid cancer risk associated with HCV infection.

Blood transfusion history might be a possible alternative measure for evaluating the cancer risks associated with HCV infection. Several studies have revealed an association between transfusion history and liver cancer, which might be explained by the proposed link between transfusion history and HCV infection. Blood transfusions were the major transmission route for HCV in Japan before 1992.<sup>7</sup> The purpose of our study was therefore to examine the association between blood transfusion history and thyroid cancer.

## MATERIAL AND METHODS

### The JACC study

The details of the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study), sponsored by the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan, have been described previously.<sup>8–13</sup> Briefly, this cohort study involved a total of 110,792 subjects (46,465 male and 64,327 female) who were aged 40–79 years at recruitment. Subjects were enrolled between 1988 and 1990 on the basis of participation in general health check-ups that were periodically provided by the 45 municipalities involved.

The vital status of each participant was checked annually using data held at each regional research centre, with permission from the Ministry of Public Management, Home Affairs, Post and Telecommunications, to review the population register sheets. The incidence of cancer was ascertained in 24 study areas (with a total of 65,184 subjects) and coded according to the tenth revision of the International Classification of Disease (ICD-10) and the second edition of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). The analysis in the present study also included follow-up data collected before 1999.

Grant sponsor: Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan; Grant numbers: 61010076, 62010074, 63010074, 1010068, 2151065, 3151064, 4151063, 5151069, 6279102, 11181101, 12218237

\*Correspondence to: Department of Clinical Epidemiology, IIES, UOEH 1-1, Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, 807-8555, Japan. Fax: +81-93-603-0158. E-mail: zenq@med.uoeh-u.ac.jp

Received 28 November 2003; Accepted after revision 19 April 2004

DOI 10.1002/ijc.20440

Published online 30 June 2004 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

The informed consent procedures were approved by the Ethics Committee of Medical Care and Research, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan, and the Ethical Board of the Nagoya University School of Medicine, Japan.

#### Data retrieval for analysis

In order to identify the appropriate data for our analysis, we first restricted the subjects to those who lived in the study areas for which cancer incidence was ascertained. We then further restricted the data to include only those participants who provided information concerning their age and sex, and who lacked a previous history of cancer. Our final dataset comprised data from 37,983 women (a total of 379,135 person-years) and thyroid cancer cases were identified among this group using code C73 of the ICD10. Of a total of 79 thyroid cancer cases, 4 individuals died during the follow-up period: 2 as a result of thyroid cancer, 1 as a result of lung cancer and 1 as a result of ovarian cancer. The crude incidence for thyroid cancer in females was 20.8 per 100,000 person-years, whereas the crude estimated thyroid cancer incidence in Japan, based on data obtained from 12 population-based cancer registries between 1986 and 1997, was 7–11 per 100,000.<sup>14</sup> The older age of the JACC cohort at study entry (40–79 years) may explain the higher incidence in this population.

#### History of blood transfusion and liver disease

Participants with a history of blood transfusion were identified at the baseline by a positive response to a question about previous transfusions ( $n = 3,504$ ). Information was also obtained about certain other diseases, including hepatitis and liver cirrhosis: respondents indicated on a checklist those diseases with which they had been diagnosed either currently or previously.

#### Statistical analysis

The Cox proportional hazards model was used to estimate the age-adjusted risk ratio (RR) of a history of blood transfusion for thyroid cancer incidence. The risk of thyroid cancer following liver disease was also estimated. Subjects were divided into 3 groups: individuals with neither a history of transfusion nor of liver disease; individuals with a history of transfusion and/or liver disease; and individuals who had no transfusion history but whose history of liver disease was unknown, or who had no history of liver disease but whose transfusion history was unknown. All calculations were performed using the SAS statistical software package.<sup>15</sup>

## RESULTS

As shown in Table I, the prevalence of history of liver disease among subjects with a history of blood transfusion (11.5%) was twice that of those without a history of transfusion (5.3%;  $p < 0.001$  derived from chi-squared test).

Table II shows that a history of transfusion was associated with an increased risk of thyroid cancer, although this relationship was not statistically significant (RR = 1.77, 95% CI = 0.95–3.30). No

increase in the risk of thyroid cancer was associated with a history of liver disease. However, subjects with a history of transfusion and/or liver disease had a significantly increased risk of thyroid cancer compared with those with neither a history of transfusion nor liver disease (RR = 1.84, 95% CI = 1.07–3.16). When the thyroid cancer data were restricted to only the 59 cases of papillary adenocarcinoma using the ICD-O classification, the results were similar although the risk was higher (RR = 1.96, 95% CI = 1.06–3.63). In addition, after the exclusion of subjects who died as a result of liver cancer, in order to avoid competing risk, the results remained similar (RR = 1.85, 95% CI = 1.08–3.18).

The RRs for liver cancer mortality were also estimated. The risk of a transfusion history for liver cancer was 3.84 (95% CI = 2.34–6.31) and the risk of liver disease for liver cancer was 25.9 (95% CI = 15.8–42.3).

## DISCUSSION

Our study revealed a marginal association between blood transfusion history and thyroid cancer among females in Japan. Two possible underlying pathways for this association are discussed below.

The first possible mechanism is the transmission of HCV. Chronic HCV infections have been linked with various autoimmune disorders, including autoimmune thyroid diseases and autoimmune hepatitis.<sup>2,3,16,17</sup> Autoimmune thyroiditis is thought to be a preneoplastic condition for thyroid carcinoma<sup>18</sup> and the oncogenic potential of HCV might partly be explained by modulating effects of the host immune system.<sup>6,19</sup> In addition, autoimmune hepatitis is also associated with thyroiditis: according to a nationwide survey in Japan, chronic thyroiditis was seen in 12% of all cases of autoimmune hepatitis.<sup>20,21</sup>

Transfusion history was used as a proxy for HCV infection in our study, as blood transfusions have been an important transmission route for HCV in Japan. Like Italy, Japan has a high prevalence of HCV, with most cases being present in older individuals. The screening of donated blood for anti-HCV antibodies by the Japanese Red Cross commenced in 1989 with a first-generation ELISA, and the process was improved in 1992 when a second-generation assay was adopted. One previous study estimated that 33% of all HCV infections were acquired through blood transfusions.<sup>22</sup>

An HCV transmission rate of approximately 7–18% following blood transfusion has been reported in Japan.<sup>7,23</sup> Among blood donors with a history of transfusion, 7.4% were found to be positive for anti-HCV antibodies, whereas the anti-HCV-positive rate was only approximately 1.0% among more than 10 million blood donations screened throughout Japan.<sup>7</sup> In addition, the present study showed that individuals with a history of transfusion had higher rates of liver disease and an increased risk of liver cancer. These results also support the hypothesis that transfusion history is a reasonable proxy for HCV infection, as more than 80% of all liver cancer patients in Japan have antibodies to HCV.<sup>24</sup>

The second possible mechanism underlying the association between blood transfusion history and thyroid cancer is based on the hypothesis that blood transfusion-induced immunomodulation promotes the carcinogenic progression from thyroiditis to cancer. Allogeneic blood transfusions induce clinically significant immunosuppression in recipients; this clinical syndrome is referred to as transfusion-associated immunomodulation and its effects have been shown to increase the rate of cancer recurrence.<sup>25</sup>

In our study, a history of liver disease alone did not increase the risk of thyroid cancer. Although liver disease could be a proxy for HCV, other factors, such as HBV and alcohol consumption, are also associated with liver disease, which might lead to a weak association between a history of liver disease and thyroid cancer if the proposed association between HCV and thyroid cancer is genuine. However, when these categories were combined, subjects with a history of transfusion and/or liver disease had a higher risk

TABLE I—BASELINE CHARACTERISTICS BY HISTORY OF TRANSFUSION

	Transfusion history		
	No $n =$ 29,169	Yes $n =$ 3,504	Unknown $n =$ 5,310
Mean age (SD)	55.5 (10.1)	58.6 (9.9)	61.8 (9.5)
History of liver disease (%) <sup>1</sup>			
No	89.4	75.8	49.3
Yes	5.3	11.5	5.7
Unknown	5.3	12.7	45.0
Number of deaths due to liver cancer	49	23	7
Number of incidences of thyroid cancer	58	12	9

<sup>1</sup> $p$  value derived from chi-squared test  $< 0.001$ .