

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

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

(H18-循環器等(生習)-028)

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者

門脇 孝 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科

分担研究者

野田 光彦 国立国際医療センター 内分泌代謝科・臨床検査部

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 予防研究部

大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科 生物統計学

上島 弘嗣 滋賀医科大学 福祉保健医学講座

小久保 喜弘 国立循環器病センター 予防検診部

佐藤 眞一 大阪府立健康科学センター 健康度測定部

目次

I. 総括研究報告

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 _____ 3

門脇 孝

II. 分担研究報告

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 _____ 7

野田 光彦

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 _____ 15

IV. 研究成果の刊行物・別刷 _____ 17

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

総括研究報告書

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

主任研究者 門脇 孝

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授

研究要旨 従来から厚生労働省がん研究助成金「多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究」（現「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」）班（班長 津金昌一郎、以下「厚生労働省多目的コホート研究」班と略）が維持してきたコホートにおいて糖尿病の実態調査、解析を行ってきた。本年度は従来の解析の継続とともに、特に糖尿病と発症の関係、「厚生労働省多目的コホート研究」班との共同研究により明らかにした。すなわち、糖尿病が癌全体の発症リスクを男性で27%、女性で21%程度上昇させることが判明した。

分担研究者

野田光彦 国立国際医療センター 臨床検査部長

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 予防研究部 室長

大橋靖雄 東京大学大学院医学系研究科生物統計学科 教授

上島弘嗣 滋賀医科大学福祉保健医学教室 教授

小久保喜弘 国立循環器病センター 集団検診部 厚生労働技官

佐藤真一 大阪府立健康科学センター 健康度測定部 部長

A. 研究目的

糖尿病は虚血性心疾患や脳卒中(大血管合併症)の危険性を増大し、また、腎症・網膜症・神経障害(細小血管症)によるQOLの低下は患者の生活に影響を与える。さらに国民全体としての健康レベル、医療経済への影響も大きく、糖尿病対策は生活習慣病の大きなテーマである。本研究では糖尿病の実態を、コホート調査により、生活習慣との関係や、循環器疾患、脳卒中や発症に対するリスクとしての視点から分析し、さらに、糖尿病の発症率を明らかにする。

B. 研究方法

本研究は二つのスキームに大別される。

スキーム1：糖尿病をエンドポイントとし、発症率と発症要因を検討する。

◆平成10-12年度に質問票及びHbA1c、血糖値の測定による調査を行い（ベースライン調査）、糖尿病有病率を把握した。有病率は50歳以上では男性約13%、女性約7%であった。

◆5年後（平成15-17年度）に再度同様の調査を行い、これにより糖尿病の発症率を把握する。糖尿病の発症は両調査間におけるHbA1c・血糖値の変化と糖尿病に関する質問票によって定義する。

◆これらを用い生活習慣等との関係を分

析する。

対象地域は沖縄県宮古、高知県中央東、茨城県水戸、長崎県上五島、新潟県柏崎、岩手県二戸、長野県佐久（以上の地域において既に平成 10-12 年度に調査を施行している）の 7 コホート（実際の健診受診者数は計約 22,500 人であった；糖尿病 5 年累積発症率を 5%、繰り返し健診受診率を 75% とすると約 2 万人が必要）であり、各々 5 年後（平成 15-17 年度）に 2 回目調査として再度同様の調査を行う（5 年後調査）。

研究を開始した（平成 10 年）当初の予測より健診受診者は減少しているが、上記の 7 コホートで目標受診者数に十分達すると考えられた。しかし、より十分な被験者数を確保するため、秋田県横手、沖縄県中部（旧石川）（これらの地域では既に平成 12 年度に調査を施行している）において追加調査を施行した。

スキーム 2：糖尿病を曝露要因とし、大血管合併症の調査を主目的とする。

◆スキーム 1 の対象地域を含む全 10 コホート（健診方法の異なる吹田を除く）において調査を行った。東京都葛飾では 50 歳時の節目健診によるため、平成 12-15 年度の各年度に分けて同じ調査を施行した。

◆これにより約 2 万 7 千人（平成 14 年度までに 26,868 人を調査している）となる総対象数に対し、糖尿病の虚血性心疾患、脳卒中等の危険因子としての意義を「厚生労働省多目的コホート研究」班の疾患登録システムによる罹患データを用い前向きコホート研究にて解析する。

平成 15-17 年度に上記のスキーム 1 の 2 回目の調査をすべて施行した。平成 15 年度：沖縄県宮古、高知県中央東、茨城県水戸（岩瀬町）、計約 8,500 人。平成 16 年度：茨城県水戸（友部）、新潟県柏崎、計約 3,500 人。平成 17 年度：長野県佐久、岩手県二戸、秋田県横手、沖縄県中部（旧石川）、長崎県上五島。

平成 18 年度は、15-17 年度の調査（5 年後調査）の集約・分析およびベースライン

調査、5 年後調査間の差による糖尿病発症率の検討、およびこれと生活習慣との関係について分析を継続している。

さらに、「厚生労働省多目的コホート研究」班が追跡している 10 万人余りの対象者において、癌罹患登録が実施されている。このデータを用いて、糖尿病を曝露要因とした発癌とのかかわりを前向きコホート研究として解析した。

（倫理面への配慮）

健診データの使用に関しては本調査の主旨、秘密保持の厳守等を説明の上、研究目的での健診データの使用と HbA1c 測定に関し本人自署の同意を得た。個人情報管理を厳重に行い、個人同定可能な情報（名前、生年月日、住所等）は解析ファイル等では除外した。疫学研究に関する倫理指針（平成 16 年 12 月 28 日改正）に基づいて実施した。また、国立がんセンターとの共同研究におけるデータの利用も上記にのっとり、がんセンターの運営委員会の了承を得て実施している。従って倫理面での問題はないと判断している。

C. 研究結果

平成 15 年度から 17 年度までに実施した糖尿病実態調査におけるデータベースの完成を目指し、データのクリーニング作業等を継続するとともに、解析を現在継続中である。住民の肥満度の経年的な変化、嗜好品と糖尿病との関連、糖尿病調査対象の一部地域において実施したウエスト・ヒップの測定値を用いて、高血圧・高血糖・脂質代謝異常の因子重積との関連を現在検討中である。

糖尿病を曝露要因とした発癌との関わりについての解析結果は分担研究者 野田光彦の項を参照されたい。

D. 考察

分担研究者 野田光彦 の項を参照されたい。

E. 結論

大規模前向きコホート研究において、糖尿病と発癌との関連を検討した。癌全体のリスクについては、糖尿病の既往のあるものはそうでないものに比べて男性で 27%、女性で 21% 発癌リスクが上昇し、男性では年

齡・喫煙・飲酒その他生活習慣を多変量調整してなお有意であった。女性では統計学的には有意でなかったもののその傾向を認めた。

F. 健康危険情報

特に記述すべことなし。

G. 研究発表

分担研究者 野田光彦 の項を参照のこと。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 野田 光彦

国立国際医療センター 臨床検査部 部長

研究要旨 厚生労働省多目的コホート班が1990年より追跡調査している約10万人の調査データに基づいて、糖尿病が発癌に影響するのか、影響するとすればいかなる部位の癌に影響するかについて前向きコホート研究を行った。その結果、糖尿病の既往がある場合、糖尿病発症後の発癌リスクは糖尿病の既往のない場合に比べて男性では有意に上昇し、女性では統計学的に有意ではないもののやはり上昇傾向を示すことが判明した。このことは、糖尿病の一次予防がそれにとどまらず癌予防にもつながることを示唆している。

A 研究目的

本研究は、開始当初以下の目的を掲げていた。すなわち、

(1)糖尿病の発症率、有病率、有病率の推移

(2)糖尿病の虚血性心疾患や脳卒中、癌に対する発症因子としての関与

(3)糖尿病発症への生活習慣、家族歴、肥満の関与

(4)糖尿病有病者の通院実態

(5)これらの地域差

等を明らかにすることにあつた。

昨年度までに(1)(3)(4)(5)に関する研究結果を得てきたが、(2)すなわち大血管障害や発癌について地域住民コホートにおいて解析するためには、長期の追跡調査を必要とする。厚生労働省多目的コホート班の調査において、これまでに行った5年後・10年後調査により、生活習慣や疾病

罹患状況の経時的変化が調査されるとともに、調査開始以来継続されている保健所単位でのがん登録システムによって、癌罹患が部位別に登録されてきた。糖尿病と発癌との関係については、いくつか大規模研究によりその関連が示唆されているものの、日本人におけるエビデンスは極めて不足している。本年度は開始当初の目的の中で、発癌に対する糖尿病の影響を検討した。

B 研究方法

厚生労働省多目的コホート班が実施している地域住民に対する前向き研究は、コホートIとコホートIIとに大別される。

コホートIは1)地域住民コホートとして、岩手県二戸保健所管内二戸市および軽米町、秋田県横手保健所管内横手市および雄物川町（現在両者は合併し横手市となっている）、長野県佐久保健所管内の南佐久郡8市町村（臼田町、佐久市、小海町、川上

村、南牧村、南相木村、北相木村、八千穂村[現在臼田町は佐久市に合併]、沖縄県石川保健所管内の具志川市（現うるま市）、恩納村、および2）大都市健診コホートとして東京都葛飾区葛飾保健所管内の葛飾保健所管内を対象とした。地域住民コホート対象地域における対象者は平成元年12月31日現在で40歳以上60歳未満のもの全員を住民基本台帳より抽出して対象者とした。また、大都市コホートである葛飾区については、平成2年より6年までの5年間に、区が実施する40歳および50歳の節目健診を受診したもの全員を対象とした。これにより地域住民コホート約55000名、大都市健診コホート約15000名が対象となった。

コホートⅡは、地域住民コホートとして、茨城県水戸保健所管内の友部町（現 笠間市）、岩瀬町（現 桜川市）、新潟県長岡保健所管内の小国町（現 長岡市）、高知県高知中央東保健所管内の野市町、香我美町（いずれも現 香南市）、長崎県上五島保健所管内の宇久町（現 佐世保市）、小値賀町、新魚目町（現 上五島町）、有川町（現 上五島町）、上五島町、奈良尾町（現 上五島町）、沖縄県宮古保健所管内の平良市（現 宮古島市）、城辺町（現 宮古島市）、また大都市健診コホートとして、大阪府吹田保健所管内吹田市を対象とした。対象者は、地域住民コホートについては、平成4年12月31日現在で40歳以上70歳未満のもの全員を、住民基本台帳より抽出して対象者とした。一方大都市健診コホートについては、2つの集団に分かれた。一つは国立循環器病センター計画検診対象者で、平成元年4月1日から平成4年4月1日にわたって、吹田市住民基本台帳から性、および10歳階級

の年齢で層別化して任意に抽出した、抽出時点で30歳以上70歳未満の者のうち、平成5年4月1日現在もなお、吹田市に住民票があることを確認できたものを対象者とした。もう一つの集団は、平成5年度吹田市総合健康診査の対象者（40歳および50歳の節目健診）のうち、個々の誕生日の時点で吹田市に住民票があることが確認できたものを対象とした。

調査方法については、ベースライン調査として対象者全員に共通自記式質問票「健康づくりアンケート」を、郵送や保健推進委員などの住民組織への依頼などの手段を用いて、対象者全員に対して配布した。健康づくりアンケートは健康状態、喫煙、飲酒、食生活内容、職業、睡眠などのライフスタイル等を詳細に問うものである。これを配布と同様の手段を用いて回収し、記入不備については本人への問い合わせにより補充した。

これらのアンケート調査はベースライン調査、5年後調査、10年後調査として、コホートⅠでは1990年、1995年、2000年に、コホートⅡでは1993年、1998年、2003年にそれぞれ実施しているが、本研究に用いたのはベースライン調査における糖尿病の罹患状況・生活習慣等のアンケート結果である。

糖尿病の既往の把握については、ベースライン調査の疾患既往に対する質問事項のなかで

- ① 医師から糖尿病と言われたことがあるか
- ② 糖尿病薬を内服しているか

という質問のいずれかもしくは両方に「はい」と答えたものを糖尿病の既往ありと判

断した。なお、本質問事項によって確かに糖尿病の既往があるということの陽性予測力は94%であるという結果をすでに得ている（脇ら、Diabetic Medicine 2005; 22: 323-331）。

また、本解析における多変量調整目的に使用した項目は

- ① 脳血管疾患の既往（「はい」「いいえ」）
- ② 虚血性心疾患の既往（「はい」「いいえ」）
- ③ 喫煙状況（喫煙開始年齢、現在吸っているか否か、禁煙したか否か、本数など）
- ④ 飲酒状況（酒の種類、量など）
- ⑤ 身長・体重（自己申告）
- ⑥ 余暇における運動の回数
- ⑦ 緑色野菜の摂取頻度
- ⑧ コーヒー摂取頻度

である。

対象者の追跡について、死亡やコホート対象地域からの転出入・転居について自治体の住民登録情報を利用し、保健所単位で毎年データを収集した。

がん罹患の登録については、各コホート対象地域の主要病院におけるがん罹患の申告、各自治体が本研究と別にがん登録システムを有している場合にはその情報、死亡票、対象者本人のアンケート（ベースライン等から罹患を把握し、死亡票やアンケートから把握した罹患については診療にあたった医療機関に登録を依頼する等によりがん登録を実施した。収集したがん登録票の内容は、

- ① 発症年月日
- ② 診断年月日
- ③ 診断方法
- ④ 診断名（原発部位）
- ⑤ 組織型

⑥ 進展度（TNM分類）

⑦ 転帰

が含まれている。さらに臓器・組織型をコード化してデータベース化した。コード化は International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition に拠った。

がん罹患登録については調査開始時より継続しており、本研究においては2003年12月31日までの登録データを使用した。追跡期間中に複数の臓器に原発性の癌が生じて複数の登録がなされている場合には、もっとも早い診断日をもって癌の発症として扱った。

（倫理面への配慮）

- 1) 研究は疫学研究に関する倫理指針（平成16年12月28日改正）に基づいて実施している。
 - 2) 糖尿病質問票と健診データ、生活習慣等に関するアンケート調査の結果の使用に関し、書面により本人自署の同意を得た者のみを解析対象としている
 - 3) 解析はIDへの連結が不可能な形で行い、集団のデータとして発表する。
- また、国立がんセンターとの共同研究におけるデータの利用も上記に則り、がんセンターの運営委員会の了承を得て実施している。従って倫理面での問題はないと判断している。

C 研究結果

対象者は外国人を除外し、出生情報の誤ったものなどを除いてコホートI、IIあわせて133084人であった。ベースラインアンケートに回答したのは106326人（回答率79.9%）であった。また、追跡期間内に7879人が死亡し、8197人がコホート対象地域外

に転出、4名が参加を撤回し、228名が追跡不能となった。前述の質問票で使用した事項への記載が不完全だったもの6224名を除外して、最終的に解析対象となったのは97771名（男性46548名、女性51223名）であった。

1048474人・年の追跡期間（平均追跡期間は10.7年）において、全体で6422名の癌発症を同定した（うち、男性3907名 女性2555名）。多変量調整はCox比例ハザードモデルを用いた。

1) 男性について

癌全体で見ると、年齢・地域調整（保健所単位）後の「糖尿病既往なし」に対する「糖尿病既往あり」の、発癌に関するハザード比は1.30（95%信頼区間（CI）：1.17-1.45）であり、さらに上記に加えて脳卒中の既往、虚血性心疾患の既往、喫煙、エタノール摂取量、BMI、余暇の運動頻度、緑色野菜、コーヒー摂取頻度を調整した場合のハザード比は1.20（95%CI：1.09-1.37）であった。追跡開始後5年以内の癌の診断は、実際には追跡開始以前に癌に罹患していて診断が遅れていた可能性がある。そこで追跡開始後5年以内の癌発症を除外して解析した場合にはハザード比は1.16（95%CI：1.00-1.35）であった。これらは全て統計学的に有意であった。ただし、肝臓においては一般的にはC型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス感染の問題が大きく、また膵臓については、従来膵臓癌が発症した結果として耐糖能の悪化もしくは糖尿病を発症するケースが知られている。これらのことから、肝臓と膵臓を除いた男性全例での解析では、多変量調整後ハザード比は1.18（95%CI：1.04-1.33）と低下はするものの統計学的

には有意であった。これらのことから、男性においては糖尿病が癌の発症のリスク因子であることが示唆された。

部位別にみると、肝臓、腎臓、膵臓、結腸癌に有意なリスク上昇を示した。

2) 女性について

癌全体では、年齢・地域調整（保健所単位）後の「糖尿病既往なし」に対する「糖尿病既往あり」の、発癌に関するハザード比は1.24（95%CI：1.01-1.50）であり、脳卒中の既往、虚血性心疾患の既往、喫煙、エタノール摂取量、BMI、余暇の運動頻度、緑色野菜、コーヒー摂取頻度を調整した場合のハザード比は1.21（95%CI：0.99-1.47）であった。また、追跡開始後5年以内の癌発症を除外して解析した場合にはハザード比は1.23（95%CI：0.95-1.59）であった。すなわち、女性については年齢と地域のみが多変量調整であれば有意であったが、その他生活習慣の項目を含めた多変量調整後には有意なリスク上昇を示さなかった。ただし、部位別にみると、肝臓・胃臓に有意なリスク上昇が認められ、肝臓に対するハザード比は1.94（95%CI：1.00-3.73）、胃臓についてはハザード比1.61（1.02-2.54）であった。

D 考察

従来糖尿病が癌の危険因子となるか否かについては多くの報告があるが、必ずしも一致した見解を見ていない。人種による遺伝的背景の違い、環境因子への曝露の違い、多くの対象者に対してブドウ糖負荷試験を実施することの現実的な困難さのために診断がしばしば自己申告（Self-Report）とならざるを得ない研究のセッティングも影響している可能性がある。今回の解析結果は

糖尿病の診断が自己申告によっているが、癌の発症については地域保健所単位での詳細な癌登録によるものであり、またサンプルサイズが 97771 名と非常に大きい点に優位性があると考えられる。今後、糖尿病調査において実施した HbA1c を血糖と併用した糖尿病の診断を用いることによって、より厳密な意味での糖尿病患者、糖尿病でない者とを前向きに比較研究することが可能となる。日本国内では、例えば地域住民対象前向きコホート研究として有名な久山町研究において、空腹時血糖レベルが高く、かつ *H.pylori* 菌陽性の場合に胃癌のリスクが上昇したと報告しており、空腹時血糖が糖尿病域まで達していなくても高血糖がピロリ菌感染による胃癌のリスクを高めることを示唆している (Yamagata H, Kiyohara Y, Nakamura S, et al. *Diabetes Care* 2005; 28: 789-794)。われわれの研究のセッティングからすれば、「糖尿病」というカテゴリーで検討するだけでなく、慢性的高血糖への曝露を反映すると考えられる HbA1c の値の高いものと発癌の関連を検討するなど、今後の課題として考えられる。

過去の研究は患者-対照研究が多いが、最近大規模前向き研究の結果がいくつか発表されている。

例えば、米国において 467922 名の男性と 588321 名の女性とからなる大規模前向きコホート研究により、男女とも結腸癌と膵癌が糖尿病と関連すると報告した (Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, et al. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1160-1167)。しかし肝癌については、男性では有意な関連を示したが女性では有意な関連を示さなかったという。また、女性では乳癌との関

連が有意であったと報告しているが、これは本研究の結果と異なっている (本研究の結果では、乳がんに対するハザード比は 0.83 [95%CI : 0.44-1.57])。同論文では、糖尿病の定義を「医師による診断」としており、自己記入式の質問票に拠っている点ではわれわれの研究と類似している。結腸癌や乳癌の増殖を促進するサイトカインとして *Insulin-like growth factor-I* (IGF-I) が知られており、疫学的に IGF-I の血中レベルが結腸・直腸癌に相関したとの報告もあるが、慢性的高インスリン血症が IGF-I の局所分泌を促しオートクリン・パラクリンの機序によって腫瘍増殖に関連する可能性があるが、その仮説に立てばインスリン抵抗性を主体とした 2 型糖尿病を呈する米国人と、インスリン抵抗性よりもインスリン分泌低下が目立つ日本人女性とでは乳癌の発症に対する糖尿病 (高インスリン血症のレベル) の影響が異なっているのかもしれない。

厚生労働省多目的コホート班よりごく最近、日本人男性において血中 C ペプチドレベルと大腸癌の発症が相関し、血中 IGF-I との相関はみられなかったという興味深い *nested case-control study* の結果が報告された (Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, et al. *Int J Cancer* 2007; 102: 2007-2012)。男性の結腸癌と糖尿病との関係はわれわれの研究でも示されたわけだが、糖尿病の前駆状態ではインスリン抵抗性が主体で、その後相対的にインスリン分泌低下が生じて糖尿病を発症するという 2 型糖尿病発症の経過に関する現在の考え方からすれば、高 C ペプチド血症の意味するところの高インスリン血症が糖尿病と発癌との関連を説明

する一つのメカニズムとなるであろう。

われわれの研究では糖尿病との関連を余り強調されてこなかった腎癌についても、男性において糖尿病との関連が示された。過去の研究においては、腎癌と糖尿病とが関連するというものと否定的な結果のものがあり、また患者-対照研究のセッティングで行われたものが多い。海外の前向きコホート研究においては、例えばスウェーデンの大規模コホート研究において、男女とも腎癌のリスクが上昇すると報告された (Lindblad P, Chow WH, Chan J, et al. *Diabetologia* 1999; 42: 107-112)。しかし、糖尿病、年齢、誕生日、性別以外に生活習慣を調整して解析されたわけではなく、医療機関を受診したひとが対象であった。われわれの研究は発癌と関連する生活習慣をいくつか調整している点が強みである。

糖尿病と発癌の関連について人種差のある可能性を先に述べたが、同じアジア民族では韓国において大規模前向きコホート研究の結果が出されている (JAMA 2005; 293: 194-202)。そのなかでは、空腹時血糖 126mg/dl または糖尿病の治療を受けたものを糖尿病と定義した場合に糖尿病が有意な死亡リスク因子となるのは男性では胃癌、結腸癌/直腸癌、肝癌、膵癌、膀胱癌であり、女性では肝癌、膵癌、乳癌、子宮頸癌であった。われわれの研究と韓国の研究とにおいて、一致しているのは男女とも糖尿病が肝癌のリスクになるという点であり、この点で 米国の大規模コホート研究と異なっている。韓国、日本とも肝炎ウイルス感染が少なくないが、われわれの研究でも上述の韓国の研究でも肝炎ウイルス感染の影響を完全には除外できていない。最近注

目されている非アルコール性脂肪性肝炎がインスリン抵抗性と関連することが注目されているが、今後の課題である。女性における乳癌については、韓国の研究においては有意な相関が見出されたがわれわれの研究ではリスク上昇を見なかった。前述のように慢性的な高インスリン血症が乳癌のリスクを上昇する可能性があるが、われわれの研究においては空腹時血糖を糖尿病の定義に用いていない点で、インスリン分泌の低下する前段階の軽症糖尿病レベルを捉えていないために乳癌に対する影響を過小評価した可能性がある。本研究班が HbA1c を用いた糖尿病の定義によって追跡調査することにより、より精密な解析が可能となるかもしれない。

E. 結論

厚生労働省多目的コホート班との共同研究において、糖尿病の既往がその後の発癌リスクとなることが示された。癌全体では、男性 27%、女性 21% のリスク上昇があり、このうち男性については年齢・喫煙等の多変量調整を行った後でも統計学的に有意であった。女性については統計学的に有意ではなかったがその傾向を認めた。部位別みると、男女に差を認め、糖尿病と関連する癌に部位特異性のあることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S; for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group: Diabetes Mellitus and the

Risk of Cancer: Results from a Large-scale Population-based Cohort Study in Japan. Arch Intern Med 166: 1871-1877, 2006.

松下由実、野田光彦：メタボリックシンドローム予防策の今日．食生活 100：76-82, 2006.

津金昌一郎、野田光彦：糖尿病と悪性腫瘍：因果関係を証明するための研究

方法．糖尿病合併症 20:119-121, 2006.

2. 学会発表

津金昌一郎 野田光彦．糖尿病と悪性腫瘍：因果関係を証明するための研究方法．第 20 回糖尿病合併症学会 2005 年 10 月 8 日 東京

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Manami Inoue, Motoki Iwasaki, Tetsuya Otani, Shizuka Sasazuki, Mitsuhiko Noda, for the JPHC Study Group.	Diabetes mellitus and the risk of cancer. Results from a large-scale population-based cohort study in Japan.	Archives of Internal Medicine.	166	1871-1877	2006
松下由実、野田光彦	メタボリックシンドローム予 防策の今日	食生活	100	76-82	2006
津金昌一郎、野田光彦	糖尿病と悪性腫瘍：因果関係を 証明するための研究方法	糖尿病合併症	20	119-121	2006

Diabetes Mellitus and the Risk of Cancer

Results From a Large-Scale Population-Based Cohort Study in Japan

Manami Inoue, MD, PhD; Motoki Iwasaki, MD, PhD; Tetsuya Otani, MD, PhD;
Shizuka Sasazuki, MD, PhD; Mitsuhiro Noda, MD; Shoichiro Tsugane, MD, DMSc;
for the Japan Public Health Center–Based Prospective Study Group

Background: An association between diabetes mellitus (DM) and cancer has long been speculated, but no conclusive evidence has been obtained.

Methods: We prospectively examined the association between a history of DM and subsequent risk of cancer in the Japan Public Health Center–Based Prospective Study. A total of 97 771 general Japanese persons (46 548 men and 51 223 women) aged 40 to 69 years who responded to the baseline questionnaire, from January 1990 to December 1994, were followed up for cancer incidence through December 31, 2003. At baseline, 6.7% of men and 3.1% of women had a history of DM.

Results: A total of 6462 cases of newly diagnosed cancer were identified. In men, a 27% increase in the risk of total cancer incidence was observed in those with a history of DM (n=3907 [366 with DM]; hazard ratio [HR], 1.27; 95% confidence interval [CI], 1.14-1.42). The HR was especially high for those with cancer of the liver (n=312 [52 with DM]; HR, 2.24; 95% CI, 1.64-3.04), pan-

creas (n=118 [16 with DM]; HR, 1.85; 95% CI, 1.07-3.20), and kidney (n=99 [13 with DM]; HR, 1.92; 95% CI, 1.06-3.46). We also observed a moderately increased risk of colon cancer (n=491 [46 with DM]; HR, 1.36; 95% CI, 1.00-1.85) and of stomach cancer with borderline significance (n=977 [87 with DM]; HR, 1.23; 95% CI, 0.98-1.54). In women, a borderline significant increase in risk was observed for the incidence of total cancer (n=2555 [104 with DM]; HR, 1.21; 95% CI, 0.99-1.47), while statistical significance was observed for the incidence of stomach cancer (n=362 [20 with DM]; HR, 1.61; 95% CI, 1.02-2.54) and liver cancer (n=120 [10 with DM]; HR, 1.94; 95% CI, 1.00-3.73) and borderline significance was observed for the incidence of ovarian cancer (n=74 [5 with DM]; HR, 2.42; 95% CI, 0.96-6.09).

Conclusion: Patients with DM drawn from the general Japanese population may be at increased risk of total cancer and of cancer in specific sites.

Arch Intern Med. 2006;166:1871-1877

Author Affiliations: Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center (Drs Inoue, Iwasaki, Otani, Sasazuki, and Tsugane), and Department of Endocrinology and Metabolism and Clinical Laboratory Department, International Medical Center of Japan (Dr Noda), Tokyo, Japan.
Group Information: A list of the members of the Japan Public Health Center–Based Prospective Study Group appears on page 1876.

THE POSSIBLE ASSOCIATION of diabetes mellitus (DM) with cancer risk has long been speculated, although, to our knowledge, no conclusive evidence has been obtained. This putative association has been investigated mainly by site. Many epidemiologic studies have suggested a positive link between DM and cancer of the liver¹⁻⁹ and pancreas.⁵⁻¹⁷ Evidence from recent studies and hypothesized mechanisms suggest the possibility of associations with other sites also, including the colon^{5-9,18-26} and prostate.^{5,9,27-34} Evidence of links with other cancers has been sparse and inconsistent.^{5,9,35-41}

As in many other countries, DM is a serious public health problem in Japan. A global estimate projects an increase in prevalence in Japanese persons 20 years and older from 6.5% in 1995 to 8.7% in 2025.⁴² In a recent survey,⁴³ approximately 7.4 million Japanese persons were

estimated to have DM in 2002, confirming a remarkable increase in recent years.

The increase in DM will likely influence trends in related health conditions, including cancer. Clarification of the association between DM and cancer in populations with an increasing prevalence, such as Japanese persons, is a crucial task, not only from the causative point of view but also with regard to the formulation of clinical strategies and public health policies for the target population.

Herein, we conducted a cohort analysis on the association between DM and cancer risk using a large-scale population-based study in Japan.

METHODS

STUDY POPULATION

The Japan Public Health Center–Based Prospective Study was launched from January 1990 to December 1994, comprising 11 prefectural

public health center areas. Details of the study design have been provided elsewhere.⁴⁴ The study protocol was approved by the institutional review board of the National Cancer Center. In the present analysis, 1 public health center area was excluded because data on cancer incidence were not available.

The study population was defined as all registered Japanese inhabitants in the 10 public health center areas, aged 40 to 69 years at the beginning of each baseline survey. Initially, 133 323 subjects were identified as the study population. After excluding 239 subjects with non-Japanese nationality (n=51), duplicate enrollment (n=4), late report of emigration occurring before the start of follow-up (n=178), and ineligibility because of incorrect birth date (n=6), a population-based cohort of 133 084 subjects was established.

QUESTIONNAIRE

A baseline self-administered questionnaire was conducted from 1990 to 1994, including various lifestyle factors, such as medical history of major diseases, smoking and alcohol drinking status, height and weight, leisure-time physical activity, beverage consumption, and food intake frequency. A total of 106 326 subjects responded to the questionnaire, giving a response rate of 79.9%. Subjects who responded after emigration (n=112) and those with a history of cancer at baseline (n=2219) were excluded from further analysis.

Information on a history of DM in the baseline questionnaire was obtained using the question, "Has a doctor ever told you that you have any of the following diseases?—diabetes mellitus (yes/no)," and was supplemented by another question, "Do you take any anti-diabetic drugs? (yes/no)." History of DM was defined as positive for a response of yes to either question.

FOLLOW-UP

Subjects were followed up from the baseline survey until December 31, 2003. Residence status, including survival, was confirmed through the residential registry. Resident and death registration are required in Japan by law, and the registries are believed to be complete. Inspection of the resident registry is available to anyone under the resident registration law. Among the study subjects, 7879 died, 8197 moved out of the study areas, 4 withdrew their participation, and 228 were lost to follow-up within the follow-up period.

The occurrence of cancer was identified by notification from the major hospitals in the study area and data linkage with population-based cancer registries. Death certificates were used as a supplementary information source. The site and histological features of each case were coded using the *International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition*.⁴⁵ In our cancer registry system, the proportion of cases for which information was available from death certificates only was 3.7%. For the present analysis, the earliest date of diagnosis was used in cases with multiple primary cancers at different times. A total of 6947 newly diagnosed cancer cases were identified. We excluded 6224 subjects for whom information on a history of DM, cerebrovascular disease or ischemic heart disease, smoking status, alcohol drinking, height and weight, leisure-time physical activity, green vegetable intake, or coffee intake was missing. As a result, 97 771 subjects, including 6462 incident cancer cases, were used for the present analysis.

ANALYSIS

The number of person-years in the follow-up was counted from the date of the baseline survey until the date of occurrence of

any cancer, the date of emigration from the study area, the date of death, or the end of the study period, whichever came first. For persons who withdrew from the study or were lost to follow-up, the date of withdrawal and the last confirmed date of presence in the study area, respectively, were used as the date of censor.

The outcome of the study was defined as cancers newly occurring during the study period. Hazard ratios and 95% confidence intervals were used to describe the relative risk of cancer occurrence associated with a history of DM at baseline. The Cox proportional hazards model was used as a control for potential confounding factors, namely, age at baseline (continuous), study area (10 public health center areas), history of cerebrovascular disease (yes or no), history of ischemic heart disease (yes or no), smoking status (0, 1-19, 20-29, 30-39, or ≥ 40 pack-years), ethanol intake (measured in grams per week, continuous), body mass index (calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters, continuous), leisure-time physical activity (<1 time per month, 1-3 times per month, and ≥ 1 time per week), green vegetable intake (<3 days per week, 3-4 days per week, and almost every day), and coffee intake (almost never, 1-2 cups per week, 3-4 days per week, 1-2 cups per day, 3-4 cups per day, or ≥ 5 cups per day). These variables, obtained from the questionnaire, are either known or suspected from previous studies as risk factors for cancer. All statistical analyses were performed using Stata, version 9.⁴⁶

RESULTS

During 1 048 474 person-years of follow-up (average follow-up, 10.7 years) for 97 771 subjects (46 548 men and 51 223 women), a total of 6462 cases of newly diagnosed cancer (3907 men and 2555 women) were identified and included in the analyses.

Characteristics of the study subjects are shown in **Table 1**. At baseline, 6.7% of men and 3.1% of women had a history of DM. In both sexes, the proportion of past smokers and nondrinkers was increased in those with a history of DM, and subjects with a history of DM tended to have a higher body mass index but more frequent leisure-time physical activities. The proportion of subjects who almost never drank coffee was higher among those with a history of DM.

In men (**Table 2**), a statistically significant increase in the risk of cancer occurrence was observed in those with a history of DM. The hazard ratio was especially high for cancer of the liver, kidney, and pancreas. We also observed a moderately increased risk of colon cancer with statistical significance and of stomach cancer with borderline significance. The exclusion of liver and pancreatic cancer cases from the analysis for total cancer risk attenuated risk values, but statistical significance was maintained. For cancer of the liver, pancreas, and kidney, estimations of the hazard ratio after the exclusion of those diagnosed as having cancer within 5 years of baseline were similar to those using all cases.

In women (**Table 3**), a borderline significant increase in risk was observed for the incidence of total cancer. Increased risk was observed for stomach and liver cancer, with statistical significance, and for ovarian cancer, with borderline significance.

Table 1. Baseline Characteristics of the 97 771 Study Subjects According to Self-reported History of DM*

Characteristic	Men†			Women‡		
	Total (N = 46 548)	Those Without a History of DM (n = 43 451)	Those With a History of DM (n = 3097)	Total (N = 51 223)	Those Without a History of DM (n = 49 652)	Those With a History of DM (n = 1571)
Age, mean ± SD, y§	51.4 ± 7.9	51.2 ± 7.9	54.0 ± 7.6	51.8 ± 8.0	51.6 ± 8.0	56.0 ± 7.6
Self-reported history of cerebrovascular disease	1.1	1.0	1.7	0.5	0.5	1.3
Self-reported history of ischemic heart disease	1.4	1.3	3.5	0.8	0.7	2.1
Smoking status, pack-years						
0	23.6	23.9	20.6	91.6	91.7	89.4
1-19	18.7	18.9	15.7	5.4	5.4	5.6
20-29	18.1	18.3	15.8	1.3	1.3	2.0
30-39	16.3	16.2	17.4	0.5	0.5	1.5
≥40	23.3	22.7	30.5	1.2	1.1	1.5
Ethanol intake, g/wk						
0	22.5	22.1	27.0	76.9	76.6	84.6
<1	8.9	9.0	8.4	10.1	10.3	6.1
1-149	25.9	26.2	22.7	10.7	10.8	7.2
150-299	21.5	21.8	18.3	1.4	1.4	1.1
300-449	12.8	12.8	13.2	0.5	0.5	0.4
≥450	8.3	8.1	10.4	0.4	0.4	0.6
Body mass index						
<18.0	4.3	4.3	4.3	5.9	5.9	4.9
18.0-20.9	14.7	14.7	13.6	16.4	16.5	11.9
21.0-22.9	25.8	25.9	24.2	26.4	26.6	20.2
23.0-24.9	27.9	27.9	27.9	24.0	24.1	21.9
25.0-26.9	16.5	16.4	17.5	14.8	14.6	19.7
27.0-29.9	8.8	8.8	9.6	9.5	9.3	14.5
≥30.0	2.0	2.0	2.9	3.0	3.0	6.9
Leisure-time physical activity						
Almost never	64.9	65.1	62.7	74.7	74.9	69.1
Once per month to 3-4 times per week	15.9	16.1	13.0	7.2	7.3	6.3
Almost every day	19.2	18.8	24.3	18.1	17.9	24.6
Green vegetable intake						
Almost never	14.0	14.0	13.7	9.0	8.9	10.9
1-2 Times per week	29.3	29.4	27.0	23.4	23.5	22.1
3-4 Times per week	33.6	33.7	33.4	37.2	37.3	35.3
Almost every day	23.1	22.9	25.9	30.4	30.3	31.7
Coffee intake						
Almost never	29.8	29.0	40.1	31.5	30.9	52.1
1-2 Times per week	17.7	17.6	19.3	18.3	18.3	17.4
3-4 Times per week	11.6	11.8	9.9	10.8	10.9	7.3
Almost every day						
1-2 Cups per day	26.4	26.8	20.3	29.4	29.8	19.2
3-4 Cups per day	10.8	11.1	7.9	7.9	8.0	3.2
≥5 Cups per day	3.7	3.7	2.5	2.1	2.1	0.8

Abbreviation: DM, diabetes mellitus.

*Data are given as percentage of each group unless otherwise indicated. Percentages may not total 100 because of rounding.

†Those without a history of DM comprised 93.3% of the men; and those with a history of DM, 6.7%.

‡Those without a history of DM comprised 96.9% of the women; and those with a history of DM, 3.1%.

§The age range was 40 to 69 years for all groups.

||Calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters.

COMMENT

In this prospective cohort study, a past diagnosis of DM was associated with a 27% and a 21% increase in the risk of total cancer incidence in men and women, respectively. The observed risk of total cancer by DM is a “grand sum” of the various impacts of individual sites of cancer. Few studies have clarified the effect of DM on total cancer,^{8,9,41} and results have been varied. The present study showed a difference in the magnitude of risk between men

and women. Because of the paucity of evidence from previous studies, estimates for total cancer risk from other studies are needed to confirm the validity of our estimate.

By site, the increased risk of liver cancer seen herein is consistent with the risk in previous studies.¹⁻⁹ The increased risk of pancreatic cancer, however, was observed only in men, which is inconsistent with the positive association in both sexes suggested in most previous studies.⁵⁻¹⁶ We also observed a higher risk in men for colon cancer, while results for women in previous studies

Table 2. Cancer Incidence According to Self-reported History of DM in 46 548 Men*

Site or Type of Cancer	ICD-O-3 Code	Total No. of Cases	Those Without a History of DM	Those With a History of DM	HR (95% CI) for All Cases		HR (95% CI) Excluding Cases Within 5 y‡
					Adjustment 1†	Adjustment 2‡	
All sites	NA	3907	3541	366	1.30 (1.17-1.45)§	1.27 (1.14-1.42)§	1.16 (1.00-1.35)§
All sites excluding the liver	NA	3595	3281	314	1.22 (1.09-1.37)§	1.20 (1.06-1.35)§	1.08 (0.92-1.26)
All sites excluding the liver and pancreas	NA	3477	3179	298	1.20 (1.06-1.35)§	1.18 (1.04-1.33)§	1.05 (0.89-1.23)
Esophagus	C15	176	158	18	1.48 (0.91-2.41)	1.40 (0.84-2.32)	0.96 (0.45-2.09)
Stomach	C16	977	890	87	1.22 (0.98-1.52)	1.23 (0.98-1.54)	1.09 (0.79-1.50)
Colon	C18	491	445	46	1.40 (1.03-1.90)§	1.36 (1.00-1.85)§	1.14 (0.74-1.75)
Rectum	C19-C21	243	228	15	0.85 (0.50-1.43)	0.80 (0.47-1.36)	0.90 (0.46-1.78)
Liver	C22	312	260	52	2.37 (1.76-3.20)§	2.24 (1.64-3.04)§	2.30 (1.49-3.55)§
Bile duct	C23-C24	89	79	10	1.61 (0.83-3.12)	1.63 (0.84-3.17)	1.89 (0.85-4.21)
Pancreas	C25	118	102	16	2.05 (1.20-3.48)§	1.85 (1.07-3.20)§	1.97 (1.01-3.88)§
Larynx	C32	33	30	3	1.45 (0.44-4.79)	1.34 (0.40-4.45)	1.74 (0.39-7.66)
Lung	C33-C34	547	502	45	1.07 (0.79-1.46)	1.05 (0.77-1.44)	1.00 (0.67-1.50)
Leukemia	C42	94	88	6	0.92 (0.40-2.12)	0.99 (0.43-2.28)	1.59 (0.68-3.71)
Prostate	C61	284	266	18	0.81 (0.50-1.31)	0.82 (0.51-1.33)	0.50 (0.24-1.01)
Kidney	C64-C66 and C68	99	86	13	2.02 (1.13-3.64)§	1.92 (1.06-3.46)§	2.41 (1.22-4.78)§
Bladder	C67	105	93	12	1.58 (0.86-2.88)	1.63 (0.89-3.00)	0.82 (0.30-2.27)
Lymphoma	C77	61	56	5	1.19 (0.47-2.98)	1.27 (0.50-3.20)	1.01 (0.31-3.29)

Abbreviations: CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HR, hazard ratio; ICD-O-3, *International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition*; NA, data not applicable.

*The total person-years of follow-up was 488 914.1 (458 724.4 in those without a history of DM and 30 189.7 in those with a history of DM).

†Adjusted for age (in years) at baseline (continuous) and study area (10 public health center areas).

‡Adjusted for age (in years) at baseline (continuous), study area (10 public health center areas), history of cerebrovascular disease, history of ischemic heart disease, smoking (≤ 19 , 20-29, 30-39, or ≥ 40 pack-years), ethanol intake (in grams per week, continuous), body mass index (continuous), leisure-time physical activity (< 1 day per month, 1-3 days per month, or ≥ 1 day per week), green vegetable intake (< 3 days per week, 3-4 days per week, or almost every day), and coffee intake (almost never, 1-2 days per week, 3-4 days per week, 1-2 cups per day, 3-4 cups per day, or ≥ 5 cups per day).

§These cases showed a significant increase in the risk of cancer occurrence.

Table 3. Cancer Incidence According to Self-reported History of DM in 51 223 Women*

Site or Type of Cancer	ICD-O-3 Code	Total No. of Cases	Those Without a History of DM	Those With a History of DM	HR (95% CI) for All Cases		HR (95% CI) Excluding Cases Within 5 y‡
					Adjustment 1†	Adjustment 2‡	
All sites	NA	2555	2451	104	1.24 (1.01-1.50)§	1.21 (0.99-1.47)	1.23 (0.95-1.59)
All sites excluding the liver	NA	2435	2341	94	1.19 (0.96-1.46)	1.16 (0.94-1.43)	1.19 (0.91-1.56)
All sites excluding the liver and pancreas	NA	2343	2254	89	1.18 (0.96-1.46)	1.15 (0.93-1.43)	1.19 (0.90-1.56)
Stomach	C16	362	342	20	1.58 (1.01-2.49)§	1.61 (1.02-2.54)§	1.92 (1.06-3.47)§
Colon	C18	303	293	10	0.93 (0.49-1.75)	0.83 (0.42-1.61)	0.58 (0.21-1.57)
Rectum	C19-C21	153	145	8	1.58 (0.77-3.24)	1.65 (0.80-3.39)	1.22 (0.38-3.90)
Liver	C22	120	110	10	2.09 (1.09-4.02)§	1.94 (1.00-3.73)§	1.84 (0.79-4.30)
Bile duct	C23-C24	91	89	2	0.55 (0.14-2.25)	0.55 (0.13-2.24)	0.57 (0.08-4.14)
Pancreas	C25	92	87	5	1.30 (0.53-3.21)	1.33 (0.53-3.31)	1.32 (0.41-4.28)
Lung	C33-C34	198	190	8	1.13 (0.56-2.30)	1.12 (0.55-2.29)	1.24 (0.54-2.84)
Leukemia	C42	80	76	4	1.45 (0.53-4.00)	1.38 (0.50-3.81)	2.01 (0.61-6.58)
Breast	C50	451	441	10	0.84 (0.45-1.57)	0.83 (0.44-1.57)	0.93 (0.44-1.98)
Uterus							
Cervix	C53	133	131	2	0.60 (0.15-2.43)	0.61 (0.15-2.48)	0.66 (0.09-4.83)
Corpus	C54	89	85	4	1.82 (0.66-4.99)	1.68 (0.61-4.64)	1.30 (0.31-5.38)
Ovary	C56	74	69	5	2.49 (0.99-6.23)	2.42 (0.96-6.09)	1.70 (0.41-7.11)
Kidney	C64-C66 and C68	35	33	2	1.62 (0.39-6.82)	1.36 (0.32-5.78)	1.44 (0.19-11.14)
Bladder	C67	30	29	1	0.82 (0.11-6.07)	0.64 (0.09-4.75)	1.00 (0.13-7.62)
Thyroid	C73	103	100	3	1.11 (0.35-3.50)	1.08 (0.34-3.43)	1.74 (0.41-7.29)
Lymphoma	C77	28	26	2	2.01 (0.47-8.53)	1.89 (0.43-8.24)	3.03 (0.67-13.73)

Abbreviations: See Table 2.

*The total person-years of follow-up was 559 560.1 (543 313.4 for those without a history of DM and 16 246.7 for those with a history of DM).

†Adjusted for age (in years) at baseline (continuous) and study area (10 public health center areas).

‡Adjusted for age (in years) at baseline (continuous), study area (10 public health center areas), history of cerebrovascular disease, history of ischemic heart disease, smoking (≤ 19 , 20-29, 30-39, or ≥ 40 pack-years), ethanol intake (in grams per week, continuous), body mass index (continuous), leisure-time physical activity (< 1 day per month, 1-3 days per month, or ≥ 1 day per week), green vegetable intake (< 3 days per week, 3-4 days per week, or almost every day), and coffee intake (almost never, 1-2 days per week, 3-4 days per week, 1-2 cups per day, 3-4 cups per day, or ≥ 5 cups/day).

§These cases showed a significant increase in the risk of cancer occurrence.

were inconsistent.^{19, 22, 24, 25} In contrast, we observed a non-significant inverse association between DM and prostate cancer, which is consistent with most previous epidemiologic studies, which showed no^{5, 9, 32} or an inverse^{29, 31, 33, 34} association. For other sites, we found a positive association for male kidney and female stomach and ovarian cancers, whereas most previous epidemiologic studies^{5, 9, 38} found no evidence for an association with these cancers, except for a positive association with kidney cancer in diabetic patients³⁷ and with gastric cancer in *Helicobacter pylori*-positive subjects.³⁹

Discussions on the possible biological mechanisms of the association between DM and cancer have tended to be site specific. Notably, however, these associations may be the result of metabolic and hormonal aberrations associated with DM, and common biological mechanisms may be at least partially associated with insulin and insulin-like growth factors (IGFs).⁴⁷

The most obvious change in diabetic patients is reduced insulin sensitivity with compensatory hyperinsulinemia and elevated levels of IGF-1, which may in turn stimulate cell proliferation in the liver, pancreas, colon, prostate, ovary, breast, and other areas.⁴⁷⁻⁵¹ At the same time, insulin activates the IGF-1 receptor, which is known to have growth-promoting effects, including modulation of cell cycle progression. Excess insulin might also affect the development of cancer indirectly by down-regulating the level of IGF-binding protein 1, which increases the level and bioavailability of total circulating IGF-1. Obesity and physical inactivity also cause hyperinsulinemia and are, thus, also ultimately associated with cancer.⁴⁷⁻⁵¹ This seems to be inconsistent with the baseline characteristics of our study population, among whom those with a history of DM tended to have a higher frequency of physical activity at baseline. It is likely that the subjects with a history of DM increased physical activity in response to their condition.

An experimental study⁵² revealed that hepatitis C virus infection itself can induce insulin resistance via the action of the hepatitis C virus core protein in disturbing insulin's intracellular signaling pathway. It has also been speculated that *H pylori* gastritis enhances glucose- and meal-stimulated insulin release, probably by increasing gastrin secretion,⁵³ and that the increased reactive oxygen-related damage to DNA and genetic or epigenetic alterations in gastric mucosa induced by this hyperinsulinemia have a modifying effect on the bacteria, which may be the initial step in the cascade of gastric carcinogenesis.³⁹ In the present study, hepatitis C virus and *H pylori* infection status were not determined for the entire population, preventing clarification of whether these infections affect the site-specific association between DM and cancer.

Alternatively, the association between DM and cancer could also be considered in combination with the alteration in sex hormone levels occurring in some types of cancer, such as prostate and ovarian cancer. Growth of the prostate gland is controlled by testosterone,⁵⁴ and a high testosterone level is associated with prostate cancer.⁵⁵ Diabetic men have lower testosterone levels,^{56, 57} suggesting a decreased risk of prostate cancer. Ovarian tumor development is suggested to be enhanced by

androgen, and ovarian androgen excess is related to hyperinsulinemia.^{58, 59} In contrast, it is also suggested that insulin resistance and chronic hyperinsulinemia induce menstrual cycle irregularity and chronic anovulation, which may reduce the risk of ovarian and breast cancer.⁵⁸⁻⁶⁰ Because these sex hormone-related mechanisms act in an apparently opposite direction to the hyperinsulinemia and IGF mechanisms previously described, the interpretation of risk values revealed by their combination may be complicated.

Despite the biological plausibility of the association, several issues should be considered when discussing the role of DM as a cause of cancer. First, certain common health conditions are likely to cause DM and cancer. Second, some types of cancer may cause DM as a consequence. Third, it is not easy to differentiate whether DM causes cancer or whether risk factors for DM, such as obesity and physical inactivity, are associated with cancer. Last, it is likely that a diagnosis of DM and subsequent medical care increase vigilance and, thus, the possibility of a diagnosis of cancer. These issues should likely be considered as alternative factors affecting the association between DM and cancer, directly or otherwise.

The major strength of the present study is its prospective design, which avoided exposure recall bias. Other strengths include the following: study subjects were selected from the general population, the response rate of 79.9% to the baseline questionnaire is acceptable for study settings such as this, the proportion of loss to follow-up (0.2%) was negligible, the quality of our cancer registry system was satisfactory during the study period, and potential confounding factors could be adjusted to minimize their influence on risk values. With regard to the last point, however, the possible influence of residual confounding cannot be denied.

Several methodological limitations can also be identified. Assessment of a history of DM was based on self-reports. The questionnaire used for the 5- and 10-year follow-up surveys included similar questions to identify a personal history of DM as those used in the baseline survey, which previously confirmed that 94% of self-reported histories of DM in subjects sampled from our population were consistent with medical records.⁶¹ We considered this to be a sufficiently high positive predictive value for the diagnosis of DM, and not substantially different from the value at baseline. However, the sensitivity and specificity of a past diagnosis of DM for diabetic hyperglycemia from the health checkup data were 46% and 98%, respectively.⁶¹ Furthermore, because information on the use of antidiabetic drugs was used as complementary information, information on insulin injections or calorie restrictions could not be used to complement the primary question. For these reasons, the use of self-reports is likely to underestimate the true prevalence of DM, although such misclassification would bias the association toward the null.

According to a 1988 to 1992 survey in a general population, in which data were derived from self-reports and glycosylated hemoglobin value, the prevalence of DM in subjects 40 years and older was 9.8% in men and 6.8% in women.⁶²⁻⁶⁵ By comparison, the respective baseline rates in our population, of 6.7% and 3.1%, are relatively low,

S. Tsugane, MD, DMSc, M. Inoue, MD, PhD, T. Sobue, MD, T. Hanaoka, MD, National Cancer Center, Tokyo; J. Ogata, MD, S. Baba, MD, T. Mannami, MD, A. Okayama, MD, National Cardiovascular Center, Suita; K. Miyakawa, MD, F. Saito, MD, A. Koizumi, MD, Y. Sano, MD, I. Hashimoto, MD, Iwate Prefectural Ninohe Public Health Center, Ninohe; Y. Miyajima, MD, N. Suzuki, MD, S. Nagasawa, MD, Y. Furusugi, MD, N. Nagai, MD, Akita Prefectural Yokote Public Health Center, Yokote; H. Sanada, MD, Y. Hatayama, MD, F. Kobayashi, MD, H. Uchino, MD, Y. Shirai, MD, T. Kondo, MD, R. Sasaki, MD, Y. Watanabe, MD, Y. Miyakawa, MD, Nagano Prefectural Saku Public Health Center, Saku; Y. Kishimoto, MD, E. Takara, MD, T. Fukuyama, MD, M. Kinjo, MD, M. Irei, MD, H. Sakiyama, MD, Okinawa Prefectural Chubu Public Health Center, Okinawa; K. Imoto, MD, H. Yazawa, MD, T. Seo, MD, A. Seiko, MD, F. Ito, MD, F. Shoji, MD, Katsushika Public Health Center, Tokyo; A. Murata, MD, K. Minato, MD, K. Motegi, MD, T. Fujieda, MD, Ibaraki Prefectural Mito Public Health Center, Mito; K. Matsui, MD, T. Abe, MD, M. Katagiri, MD, M. Suzuki, MD, Niigata Prefectural Kashiwazaki and Nagaoka Public Health Center, Kashiwazaki and Nagaoka; M. Doi, MD, A. Terao, MD, Y. Ishikawa, MD, Kochi Prefectural Chuo-Higashi Public Health Center, Tosayamada; H. Sueta, MD, H. Doi, MD, M. Urata, MD, N. Okamoto, MD, F. Ide, MD, Nagasaki Prefectural Kamigoto Public Health Center, Kamigoto; H. Sakiyama, MD, N. Onga, MD, H. Takaesu, MD, Okinawa Prefectural Miyako Public Health Center, Hirara; F. Horii, MD, I. Asano, MD, H. Yamaguchi, MD, K. Aoki, MD, S. Maruyama, MD, M. Ichii, MD, Osaka Prefectural Suita Public Health Center, Suita; S. Matsushima, MD, S. Natsukawa, MD, Saku General Hospital, Saku; M. Akahane, PhD, Tokyo University of Agriculture, Tokyo; M. Konishi, MD, K. Okada, MD, Ehime University, Matsuyama; H. Iso, MD, Osaka University, Osaka; Y. Tsubono, MD, Tohoku University, Sendai; K. Yamagishi, MD, Y. Honda, MD, University of Tsukuba, Tsukuba; H. Sugimura, MD, Hamamatsu University, Shizuoka; M. Kabuto, DHS, National Institute for Environmental Studies, Tsukuba; S. Tominaga, MD, Aichi Cancer Center, Nagoya; M. Iida, MD, W. Ajiki, MD, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, Osaka; S. Sato, MD, Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, Osaka; N. Yasuda, MD, Kochi University, Kochi; S. Kono, MD, Kyushu University, Fukuoka; K. Suzuki, MD, Research Institute for Brain and Blood Vessels Akita, Akita; Y. Takashima, MD, Kyorin University, Tokyo; E. Maruyama, PhD, Kobe University, Kobe; M. Yamaguchi, MD, S. Watanabe, MD, Y. Matsumura, PhD, S. Sasaki, MD, National Institute of Health and Nutrition, Tokyo; and T. Kadowaki, MD, Tokyo University, Tokyo.

probably because our data were based on self-reports only, in which as few as 50% to 60% of cases are detected. This estimate is supported by a subgroup analysis, in which the prevalence of DM estimated by a combination of plasma glucose and glycosylated hemoglobin values was 12.6% in men and 8.6% in women.⁶⁶

The treatment and control of DM may also affect these associations as a result of improvements to hyperglycemia and other lifestyle factors. We could not differentiate the type of DM, although most cases among adults in Japan would be expected to be type 2. The diagnosis of DM after the start of the study may have resulted in the attenuation of the true associations.

Although for these methodological issues, our results suggest that a past diagnosis of DM confers an increase in the risk of total cancer incidence of 27% in the Japanese population. The remarkable increase in the diagnosis of DM in Japan in recent years may affect future trends in the incidence and type of cancer.

Accepted for Publication: June 4, 2006.

Correspondence: Manami Inoue, MD, PhD, Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan (mnminoue@gan2.res.ncc.go.jp).

Author Contributions: Dr Inoue accepts full responsibility for the work and/or conduct of the study, had access to the data, and controlled the decision to publish. Financial Disclosure: None reported.

Funding/Support: This study was supported by a Grant-in-Aid for Cancer Research and for the Third Term Comprehensive Control Research for Cancer from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

Role of the Sponsor: The funding body had no role in

data extraction and analyses, in the writing of the manuscript, or in the decision to submit the manuscript for publication.

Acknowledgment: We thank the Ibaraki, Niigata, Osaka, Kochi, Nagasaki, and Okinawa Cancer Registries for providing their incidence data.

REFERENCES

1. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. Diabetes mellitus and the risk of primary liver cancer. *Int J Cancer*. 1997;73:204-207.
2. Lagiou P, Kuper H, Stuver SO, Tzonou A, Trichopoulos D, Adami HO. Role of diabetes mellitus in the etiology of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1096-1099.
3. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*. 2005;54:533-539.
4. Balkau B, Kahn HS, Courbon D, Eschwege E, Ducimetiere P; Paris Prospective Study. Hyperinsulinemia predicts fatal liver cancer but is inversely associated with fatal cancer at some other sites: the Paris Prospective Study. *Diabetes Care*. 2001;24:843-849.
5. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D'Avanzo B, Boyle P. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer*. 1994;70:950-953.
6. Rousseau MC, Parent ME, Pollak MN, Siemiatycki J. Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case-control study among men from Montreal, Canada. *Int J Cancer*. 2006;118:2105-2109.
7. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol*. 2004;159:1160-1167.
8. Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, Smith GD. Diabetes status and post-load plasma glucose concentration in relation to site-specific cancer mortality: findings from the original Whitehall study. *Cancer Causes Control*. 2004;15:873-881.
9. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA*. 2005;293:194-202.
10. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM; Italian Pancreatic Cancer Study Group. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 1994;331:81-84.
11. Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, Thun MJ, Heath CW Jr. Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer Causes Control*. 1998;9:403-410.
12. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al. Diabetes mellitus, other medical

- conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1999;80:1830-1837.
13. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA*. 2000;283:2552-2558.
 14. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, et al. Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: findings from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. *Int J Cancer*. 2002; 99:742-746.
 15. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs GS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1293-1300.
 16. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129:504-511.
 17. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005;92:2076-2083.
 18. La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S. History of selected diseases and the risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 1991;27:582-586.
 19. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH, Lyu LC. Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Res*. 1997;57:4787-4794.
 20. Will JC, Galuska DA, Vinicor F, Calle EE. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol*. 1998;147:816-825.
 21. Hu FB, Manson JE, Liu S, et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91:542-547.
 22. Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, et al. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1592-1600.
 23. Ma J, Giovannucci E, Pollak M, et al. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:546-553.
 24. Michaud DS, Fuchs GS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:138-147.
 25. Limburg PJ, Anderson KE, Johnson TW, et al. Diabetes mellitus and subsite-specific colorectal cancer risks in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:133-137.
 26. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Diabetes and colorectal cancer incidence in the cohort of Swedish men. *Diabetes Care*. 2005;28:1805-1807.
 27. Gapstur SM, Gann PH, Colangelo LA, et al. Postload plasma glucose concentration and 27-year prostate cancer mortality (United States). *Cancer Causes Control*. 2001;12:763-772.
 28. Hsing AW, Chua S Jr, Gao YT, et al. Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93: 783-789.
 29. Zhu K, Lee IM, Sesso HD, Buring JE, Levine RS, Gaziano JM. History of diabetes mellitus and risk of prostate cancer in physicians. *Am J Epidemiol*. 2004;159: 978-982.
 30. Coker AL, Sanderson M, Zheng W, Fadden MK. Diabetes mellitus and prostate cancer risk among older men: population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2004;90:2171-2175.
 31. Bonovas S, Filiooussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2004;47:1071-1078.
 32. Tavani A, Gallus S, Bertuzzi M, et al. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer in Italy. *Eur Urol*. 2005;47:313-317.
 33. Gonzalez-Perez A, Garcia Rodriguez LA. Prostate cancer risk among men with diabetes mellitus (Spain). *Cancer Causes Control*. 2005;16:1055-1058.
 34. Rodriguez C, Patel AV, Mondul AM, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. *Am J Epidemiol*. 2005; 161:147-152.
 35. Talamini R, Franceschi S, Favero A, Negri E, Parazzini F, La Vecchia C. Selected medical conditions and risk of breast cancer. *Br J Cancer*. 1997;75:1699-1703.
 36. Michels KB, Solomon CG, Hu FB, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26: 1752-1758.
 37. Lindblad P, Chow WH, Chan J, et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia*. 1999;42:107-112.
 38. Weiderpass E, Ye W, Vainio H, Kaaks R, Adami HO. Diabetes mellitus and ovarian cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2002;13:759-764.
 39. Yamagata H, Kiyohara Y, Nakamura S, et al. Impact of fasting plasma glucose levels on gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Care*. 2005;28:789-794.
 40. Hall GC, Roberts CM, Boullis M, Mo J, MacRae KD. Diabetes and the risk of lung cancer. *Diabetes Care*. 2005;28:590-594.
 41. Nakanishi S, Yamada M, Hattori N, Suzuki G. Relationship between HbA_{1c} and mortality in a Japanese population. *Diabetologia*. 2005;48:230-234.
 42. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21: 1414-1431.
 43. Ministry of Health, Labour and Welfare. Actual condition survey report of diabetes mellitus in Japan in 2002 [in Japanese]. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/08/s0806-4.html>. Accessed February 4, 2006.
 44. Tsugane S, Sobue T. Baseline survey of JPHC study: design and participation rate: Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases. *J Epidemiol*. 2001;11(6) (suppl):S24-S29.
 45. World Health Organization. *International Classification of Diseases for Oncology*, 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
 46. StataCorp. *Stata Statistical Software, Version 9*. College Station, Tex: StataCorp Corp; 2005.
 47. Le Roith D. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center: insulin-like growth factors. *N Engl J Med*. 1997;336:633-640.
 48. Macaulay VM. Insulin-like growth factors and cancer. *Br J Cancer*. 1992;65: 311-320.
 49. Bach LA, Rechler MM. Insulin-like growth factors and diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 1992;8:229-257.
 50. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control*. 1995;6:164-179.
 51. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol*. 2005;6:103-111.
 52. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2004;126:840-848.
 53. Achay O, Celik AF, Gundogdu S. Does *Helicobacter pylori*-induced gastritis enhance food-stimulated insulin release? *Dig Dis Sci*. 1996;41:1327-1331.
 54. Coffey DS. Physiological control of prostatic growth: an overview. In: *Prostate Cancer*. Vol 48. Geneva, Switzerland: International Union Against Cancer; 1979: 4-23. UICC Technical Report Series.
 55. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88: 1118-1126.
 56. Andersson B, Marin P, Lissner L, Vermeulen A, Bjorntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care*. 1994;17:405-411.
 57. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L; MRFIT Research Group. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996;143:889-897.
 58. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90: 1774-1786.
 59. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev*. 1999;20:535-582.
 60. Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control*. 1996;7:605-625.
 61. Waki K, Noda M, Sasaki S, et al; JPHC Study Group. 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*. 2005; 22:323-331.
 62. *Diabetes Study Group Report*. Japan: Ministry of Health and Welfare; 1989.
 63. *Diabetes Study Group Report*. Japan: Ministry of Health and Welfare; 1990.
 64. *Diabetes Study Group Report*. Japan: Ministry of Health and Welfare; 1991.
 65. *Diabetes Study Group Report*. Japan: Ministry of Health and Welfare; 1992.
 66. Takahashi Y, Noda M, Tsugane S, Kuzuya T, Ito C, Kadowaki T. Prevalence of diabetes estimated by plasma glucose criteria combined with standardized measurement of HbA_{1c} among health checkup participants on Miyako Island, Japan. *Diabetes Care*. 2000;23:1092-1096.