

厚生労働科学研究費補助金(がん政策研究事業)
分担研究報告書

予防のあり方に関する研究

研究分担者 笹月静 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 予防研究部長

研究要旨

多目的コホート研究(JPHC Study)のコホートIIの対象者(アンケート回答あるいは血液提供時年齢40-70歳)で血液の提供のあった約20,000人について、ABCD分類の他に喫煙、食塩摂取などの生活習慣要因を考慮に入れて、10年間で胃がん罹患する確率を求めることができる予測モデルを構築した。血中のピロリ菌抗体価、ペプシノーゲン値はそれぞれ栄研化学の酵素免疫法、ラテックス凝集法に基づいて測定した。胃がんに関連する要因の抽出にはCoxの比例ハザードモデル、10年間で胃がん発生予測モデルの構築にはパラメトリック生存分析、モデルの妥当性検証にはHarrellのc-indexを使用した。性・年齢別、各因子の組み合わせごとの10年間で胃がん発生確率を算出するモデルを構築した。その結果、男性の40歳A群かつ他のリスク因子無0.04%、70歳D群かつ他のリスク因子有14.87%、女性では同様の確率が0.03%、4.91%であった。また、リスクを予測する簡易スコアシステムの開発および、性別・年齢、ABCD分類のみに関する最小モデルの構築も行った。その結果、A群での10年間で胃がん罹患する確率は男女別にそれぞれ0.06-0.63%および0.04-0.17%で、対象年齢範囲を通しても1%にも満たないことが示された。また、同様の確率は男女別にそれぞれ男性40歳のA群0.06%から70歳のD群8.71%、女性の40歳A群0.04%から70歳のD群2.43%であり、胃がんのリスク層別が可能であることが示された。ピロリ菌感染、ペプシノーゲン値を同時に測定したコホート研究では最大の規模であり、安定した統計解析の実現が可能であった。内的妥当性は良好であることが示されたが、外的妥当性については検討していない。全国規模で本研究結果を適用するにはさらなる検討が必要である。個人の生活習慣改善や検診受診を促すきっかけとなり得る可能性がある。医療従事者の立場からはハイリスクグループの集約の点で有用となり得る。

胃がんのリスク層別化に関する検討-多目的コホート研究20,000人のデータより-

A. 研究目的

ピロリ菌感染は胃がんの主要な因子だが、ピロリ菌陽性者のうち胃がんを発生するのは一部にすぎない。ピロリ菌に対する除菌の効果についても内外の知見が蓄積されてきており、国内ではピロリ菌感染とペプシノーゲン値に基づく萎縮性胃炎の有無の組

み合わせによるいわゆるABCD分類をリスク分類として活用する動向が出ている。しかしながら、胃の発がんにはこれらの因子の他に喫煙、高塩分食品摂取など、他のリスク因子も関連することが知られている。胃がん予防の効率的・効果的戦略を立てるにはピロリ菌感染およびこれらの関連性の高いリスク因子を考慮に入れた胃がんのリスク層別が有効である。そこで、多目的コホート研究(JPHC Study)のコホートIIの対象者で血液の提供のあった約20,000人について、ピ

ロリ菌感染、ペプシノーゲンの他に喫煙、食塩摂取などの生活習慣要因を考慮に入れて、10年間で胃がんを発生する確率を求めることができる予測モデルを構築する。

B. 研究方法

多目的コホート研究(JPHC Study)、コホート II をベースにピロリ菌感染、ペプシノーゲン値による萎縮性胃炎、喫煙、胃がんの家族歴に基づき 10年間で胃がん発生の確率を求める予測モデルを構築した。

対象者:1993年開始のJPHC Study、Cohort IIの血液提供者で生活習慣に関する調査票に回答のある約2万人。

測定項目・測定方法:血中のピロリ菌抗体価、ペプシノーゲン値はそれぞれ栄研化学の酵素免疫法、ラテックス凝集法に基づいて測定した。

解析方法:ピロリ菌・ペプシノーゲン共に陰性を A 群、ピロリ菌陽性・ペプシノーゲン陰性を B 群、ピロリ菌・ペプシノーゲン共に陽性を C 群、ピロリ菌陰性・ペプシノーゲン陽性を D 群と定義した。胃がんに関連する要因の抽出にはCoxの比例ハザードモデル、10年間で胃がん発生予測モデルの構築にはパラメトリック生存分析、モデルの妥当性検証にはHarrellのc-indexを使用した。

(倫理面での配慮)

既存資料の解析計画として現在、全対象者向けにホームページ上で研究の概要を公開し、参加取りやめの機会を保障している。また、国立がん研究センターの倫理審査委員会により承認済みである。

C. 研究結果

以下に10年間で胃がん発生確率を算出するモデルを示す(式1)。モデルの内的妥当性はC-index(0.777)やキャリブレーション分析(Namとd'Agostinoの二乗検定14.78, p=0.06)により良好であることが確認された。

式1.

10年間で胃がんを発生する確率 CumPr

$X = (Age, Sex, Smoking, Salt, Family, Category).$

$$CumPr(10, X) = 1 - S(10, Age)^{\exp(\text{PredLin}(X))}$$

$$S(t, Age) = \exp\left(-\frac{15.88 \cdot \exp(-9.4832)}{0.2417 - 0.0593 \cdot (Age - 58)} \left(\exp\left(\frac{0.2417 - 0.0593 \cdot (Age - 58)}{16.88} t\right) - 1\right)\right)$$

PredLin(X)

$$= 0.0675 \cdot (Age - 58) + 0.7773 \cdot Sex + 0.0321 \cdot (Age - 58) \cdot Sex + 0.3102 \cdot Smoking + 0.2478 \cdot Salt + 0.3130 \cdot Family + 2.0251 \cdot (Category = B) + 2.6289 \cdot (Category = C) + 2.6456 \cdot (Category = D)$$

なお、

- Age はベースライン時年齢(歳);

- Sex は女性が0、男性が1;

- Smoking は非喫煙と過去喫煙が0、現在喫煙が1;

- Salt は塩蔵魚卵を全く食べない人が0、食べる人が1;

- Family は胃がんの家族歴(両親または兄弟姉妹)がない人が0、ある人が1;

- (Category = "i") は、該当するカテゴリでは1、該当しないカテゴリでは0.

式1を基に、性・年齢別、各因子の組み合わせごとの10年間で胃がん発生確率を示す(表1, 2)。その結果、男性の40歳A群かつ他のリスク因子無0.04%、70歳D群かつ他のリスク因子有14.87%、女性では同様の確率が0.03%、4.91%であった。

また、リスクを予測する簡易スコアシステムの開発を行った(表3)。スコアは総計0-24点で0-10点ではリスク確率は0.4%以下、24点(65歳以上の男性、喫煙者、1週間に1回以上塩蔵魚卵摂取、胃がんの家族歴あり、萎縮性胃炎有)では13.4%と読み取ることができる。

なお、臨床の現場では塩蔵魚卵の摂取状況や喫煙歴などの情報が必ずしも得られないことも想定されるため、性別・年齢、ピロリ菌感染・ペプシノーゲン値のみに基づく最小モデルの構築も行った(表4)。その結果、A群での10年間で胃がん罹患する確率は男女別にそれぞれ0.06-0.63%および0.04-0.17%で、対象年齢範囲を通して1%にも満たないことが示された。また、同様の確率は男女別にそれぞれ男

性 40 歳の A 群 0.06%から 70 歳の D 群 8.71%、女性の 40 歳 A 群 0.04%から 70 歳の D 群 2.43%であり、胃がんのリスク層別が可能であることが示された。

D. 考察

本研究では大規模コホートのデータを用いてリスク因子およびリスク分類を考慮した予測モデルの構築を行った。ピロリ菌感染、ペプシノーゲン値を同時に測定したコホート研究では最大の規模であり、安定した統計解析の実現が可能であった。

内的妥当性は良好であることが示されたが、外的妥当性については検討していない。全国規模で本研究結果を適用するにはさらなる検討が必要である。野菜・果物摂取や糖尿病歴など、胃がんとの関連が示唆される因子はほかにもあるが、本データの解析において必ずしも関連が明らかでなかったことと、モデルの活用を視野に入れた簡便性の観点から今回のモデルには適用していない。

E. 結論

性・年齢、リスク因子、リスク分類を考慮して10年間の胃がんを発生する確率を求める予測モデルを構築した。個人の生活習慣改善や医療機関受診を促すきっかけとなり得る可能性がある。医療従事者の立場からはハイリスクグループの集約の点で有用となり得る。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Charvat H, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S; for the JPHC Study Group. Prediction of the 10-year

probability of gastric cancer occurrence in the Japanese population: the JPHC Study Cohort II. Gastroenterology (in submitting)

2) Hidaka A, Sasazuki S, Matsuo K, Ito H, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Genetic polymorphisms of ADH1B, ADH1C and ALDH2, alcohol consumption, and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. Carcinogenesis. 2015 ;36(2):223-31.

3) Shimazu T, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Tanaka K, Matsuo K, Nagata C, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Association of vegetable and fruit intake with gastric cancer risk among Japanese: a pooled analysis of four cohort studies. Ann Oncol. 2014 ;25(6):1228-33.

4) Hidaka A, Sasazuki S, Goto A, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Noda M, Tajiri H, Tsugane S, for the JPHC Study Group. Plasma insulin, C-peptide, and blood glucose and risk of gastric cancer: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. Int J Cancer. 2015 ;136(6):1402-10.

2. 学会発表

1) 笹月静: がん予防の実践への橋渡し研究、がん予防学術大会 2014 東京、2014 年 6 月 13 日-14 日、東京都中央区

2) 島津太一、若井建志、玉腰暁子、辻一郎、田中恵太郎、松尾恵太郎、永田知里、井上真奈美、津金昌一郎、笹月静: 野菜・果物摂取と胃がんリスクとの関連: 4 コホート研究のプール解析、第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 25 日-27 日、横浜市

3) Hidaka A, Sasazuki S, Goto A, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Noda M, Tajiri H, Tsugane S. Plasma insulin, C-peptide and blood glucose and the risk of gastric cancer: The JPHC Study. 第25回 日本疫学会学術総会、2015年1月21-23日、名古屋市

H. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し

表1. 年齢、リスク因子、リスク分類に基づく10年間で胃がんを発生する確率(%) -男性-

Men										
Risk factors	Age	Category A ^a	Category B	Category C	Category D	Risk factors	Category A	Category B	Category C	Category D
None	40	0.04 [0.02;0.09]	0.31 [0.19;0.54]	0.57 [0.34;0.98]	0.58 [0.30;1.14]	Currently	0.06 [0.03;0.13]	0.43 [0.23;0.80]	0.79 [0.43;1.46]	0.80 [0.39;1.67]
	50	0.09 [0.05;0.18]	0.70 [0.48;1.02]	1.28 [0.89;1.84]	1.30 [0.77;2.21]	smoking	0.13 [0.06;0.26]	0.96 [0.59;1.56]	1.75 [1.09;2.79]	1.77 [0.96;3.26]
	60	0.21 [0.11;0.38]	1.58 [1.20;2.07]	2.86 [2.26;3.63]	2.91 [1.87;4.53]		0.29 [0.15;0.56]	2.15 [1.43;3.24]	3.90 [2.66;5.69]	3.96 [2.31;6.75]
	70	0.48 [0.26;0.88]	3.56 [2.63;4.82]	6.41 [4.97;8.27]	6.51 [4.18;10.09]		0.65 [0.33;1.30]	4.83 [3.16;7.39]	8.66 [5.89;12.67]	8.80 [5.17;14.79]
Salted roe	40	0.05 [0.03;0.11]	0.40 [0.24;0.68]	0.74 [0.44;1.24]	0.75 [0.39;1.44]	Family history	0.06 [0.03;0.12]	0.43 [0.25;0.74]	0.78 [0.46;1.34]	0.80 [0.41;1.55]
	50	0.12 [0.06;0.23]	0.90 [0.63;1.29]	1.64 [1.17;2.30]	1.66 [0.99;2.79]		0.13 [0.07;0.24]	0.96 [0.65;1.41]	1.74 [1.21;2.52]	1.77 [1.04;3.01]
	60	0.27 [0.15;0.49]	2.02 [1.56;2.61]	3.65 [2.95;4.52]	3.72 [2.41;5.72]		0.29 [0.16;0.52]	2.14 [1.61;2.86]	3.89 [3.02;4.99]	3.95 [2.52;6.16]
	70	0.61 [0.33;1.13]	4.53 [3.37;6.11]	8.14 [6.39;10.37]	8.27 [5.35;12.71]		0.65 [0.35;1.21]	4.82 [3.50;6.63]	8.64 [6.59;11.32]	8.78 [5.62;13.60]
Currently smoking + Salted roe	40	0.07 [0.03;0.16]	0.55 [0.30;1.01]	1.01 [0.56;1.82]	1.02 [0.50;2.10]	Currently	0.08 [0.03;0.18]	0.59 [0.32;1.10]	1.07 [0.58;1.99]	1.09 [0.52;2.26]
	50	0.16 [0.08;0.33]	1.23 [0.77;1.95]	2.23 [1.43;3.49]	2.27 [1.25;4.11]	smoking +	0.17 [0.08;0.36]	1.30 [0.80;2.14]	2.37 [1.48;3.82]	2.41 [1.31;4.44]
	60	0.37 [0.19;0.72]	2.75 [1.86;4.05]	4.96 [3.48;7.06]	5.05 [2.99;8.45]	Family history	0.39 [0.20;0.77]	2.92 [1.92;4.44]	5.27 [3.57;7.76]	5.36 [3.12;9.14]
	70	0.83 [0.42;1.65]	6.15 [4.08;9.26]	10.96 [7.62;15.69]	11.13 [6.64;18.38]		0.89 [0.44;1.78]	6.53 [4.22;10.07]	11.62 [7.84;17.11]	11.80 [6.92;19.73]
Salted roe + Family history	40	0.07 [0.03;0.15]	0.55 [0.33;0.92]	1.00 [0.61;1.67]	1.02 [0.54;1.94]	All	0.10 [0.04;0.22]	0.75 [0.42;1.36]	1.37 [0.77;2.46]	1.39 [0.69;2.83]
	50	0.16 [0.09;0.31]	1.22 [0.86;1.74]	2.22 [1.60;3.10]	2.26 [1.36;3.75]		0.22 [0.11;0.45]	1.67 [1.05;2.64]	3.03 [1.96;4.69]	3.08 [1.71;5.52]
	60	0.37 [0.20;0.66]	2.74 [2.12;3.53]	4.95 [4.03;6.08]	5.03 [3.29;7.66]		0.50 [0.26;0.97]	3.72 [2.53;5.47]	6.71 [4.73;9.48]	6.82 [4.07;11.29]
	70	0.83 [0.45;1.54]	6.13 [4.57;8.23]	10.93 [8.62;13.85]	11.10 [7.25;16.85]		1.14 [0.57;2.25]	8.29 [5.51;12.43]	14.64 [10.23;20.78]	14.87 [8.96;24.14]

CategoryA:ピロリ菌・ペプシノーゲン共に陰性、CategoryB:ピロリ菌陽性・ペプシノーゲン陰性、CategoryC:ピロリ菌・ペプシノーゲン共に陽性、CategoryD:ピロリ菌陰性・ペプシノーゲン陽性

表2 . 年齢、リスク因子、リスク分類に基づく 10 年間で胃がんを発生する確率 (%) -女性-

Women										
Risk factors	Age	Category A ^a	Category B	Category C	Category D	Risk factors	Category A	Category B	Category C	Category D
None	40	0.03 [0.02;0.07]	0.26 [0.15;0.44]	0.47 [0.28;0.80]	0.48 [0.25;0.93]	Currently	0.05 [0.02;0.11]	0.35 [0.19;0.66]	0.64 [0.35;1.19]	0.65 [0.32;1.36]
	50	0.06 [0.03;0.10]	0.42 [0.29;0.60]	0.76 [0.54;1.07]	0.78 [0.46;1.30]	smoking	0.08 [0.04;0.15]	0.57 [0.36;0.92]	1.04 [0.66;1.64]	1.06 [0.58;1.93]
	60	0.09 [0.05;0.16]	0.68 [0.52;0.89]	1.24 [1.00;1.55]	1.27 [0.81;1.97]		0.12 [0.06;0.24]	0.93 [0.62;1.40]	1.70 [1.17;2.47]	1.73 [1.01;2.95]
	70	0.15 [0.08;0.28]	1.13 [0.80;1.59]	2.05 [1.52;2.76]	2.08 [1.29;3.36]		0.20 [0.10;0.41]	1.54 [0.97;2.43]	2.79 [1.83;4.25]	2.84 [1.61;4.99]
Salted roe	40	0.04 [0.02;0.09]	0.33 [0.20;0.56]	0.60 [0.37;1.01]	0.61 [0.32;1.18]	Family history	0.05 [0.02;0.10]	0.35 [0.20;0.64]	0.64 [0.36;1.15]	0.65 [0.33;1.32]
	50	0.07 [0.04;0.13]	0.53 [0.38;0.76]	0.98 [0.71;1.34]	0.99 [0.60;1.65]		0.08 [0.04;0.15]	0.57 [0.37;0.88]	1.04 [0.69;1.57]	1.06 [0.60;1.85]
	60	0.12 [0.06;0.21]	0.87 [0.68;1.13]	1.59 [1.30;1.95]	1.62 [1.05;2.50]		0.12 [0.07;0.23]	0.93 [0.65;1.33]	1.69 [1.23;2.34]	1.72 [1.05;2.82]
	70	0.19 [0.10;0.36]	1.44 [1.03;2.03]	2.62 [1.95;3.52]	2.66 [1.65;4.29]		0.20 [0.10;0.40]	1.53 [1.01;2.32]	2.78 [1.91;4.06]	2.83 [1.67;4.79]
Currently smoking +	40	0.06 [0.03;0.13]	0.45 [0.25;0.83]	0.82 [0.46;1.49]	0.84 [0.41;1.71]	Currently	0.06 [0.03;0.15]	0.48 [0.25;0.94]	0.88 [0.46;1.69]	0.89 [0.42;1.92]
	50	0.10 [0.05;0.20]	0.73 [0.47;1.15]	1.33 [0.87;2.05]	1.35 [0.75;2.43]	smoking +	0.10 [0.05;0.22]	0.78 [0.46;1.33]	1.42 [0.85;2.36]	1.44 [0.76;2.74]
Salted roe	60	0.16 [0.08;0.31]	1.19 [0.81;1.76]	2.17 [1.53;3.09]	2.21 [1.30;3.72]	Family history	0.17 [0.08;0.34]	1.27 [0.79;2.03]	2.31 [1.49;3.58]	2.35 [1.31;4.19]
	70	0.26 [0.13;0.53]	1.96 [1.26;3.08]	3.56 [2.37;5.36]	3.62 [2.07;6.31]		0.28 [0.13;0.58]	2.09 [1.25;3.49]	3.79 [2.34;6.11]	3.85 [2.09;7.05]
Salted roe + Family history	40	0.06 [0.03;0.13]	0.45 [0.26;0.80]	0.82 [0.48;1.43]	0.84 [0.43;1.65]	All	0.08 [0.04;0.19]	0.62 [0.33;1.17]	1.12 [0.61;2.10]	1.14 [0.55;2.40]
	50	0.10 [0.05;0.19]	0.73 [0.49;1.10]	1.33 [0.91;1.95]	1.35 [0.78;2.32]		0.13 [0.06;0.28]	0.99 [0.60;1.65]	1.81 [1.13;2.92]	1.84 [0.99;3.41]
	60	0.16 [0.08;0.30]	1.19 [0.85;1.66]	2.17 [1.62;2.90]	2.20 [1.36;3.55]		0.22 [0.11;0.43]	1.62 [1.04;2.53]	2.95 [1.96;4.44]	3.00 [1.71;5.24]
	70	0.26 [0.13;0.51]	1.96 [1.31;2.93]	3.55 [2.49;5.09]	3.61 [2.16;6.05]		0.36 [0.17;0.74]	2.67 [1.63;4.38]	4.83 [3.06;7.61]	4.91 [2.71;8.81]

CategoryA:ピロリ菌・ペプシノーゲン共に陰性、CategoryB:ピロリ菌陽性・ペプシノーゲン陰性、CategoryC:ピロリ菌・ペプシノーゲン共に陽性、CategoryD:ピロリ菌陰性・ペプシノーゲン陽性

表 3. 年齢、リスク因子、リスク分類に基づく 10 年間で胃がんを発生する確率の簡易スコアシステム

Age (Women)		Age (Men)		Family history	
40-44	0	40-44	1	No	0
45-49	1	45-49	3	Yes	1
50-54	2	50-54	4		
55-59	3	55-59	6		
60-64	4	60-64	8		
65-71	5	65-71	10		
				Category	
				A	0
				B	8
				C	11
				D	11
Smoking status		Salted roe		Total	
Never, past	0	No	0	/24	
Current	1	Yes	1		

Score	10-year probability (%)	Score	10-year probability (%)	Score	10-year probability (%)
0-10	≤0.4	15	1.5	20	5.2
11	0.6	16	1.9	21	6.6
12	0.7	17	2.5	22	8.3
13	0.9	18	3.2	23	10.6
14	1.2	19	4.1	24	13.4

CategoryA:ピロリ菌・ヘプシノーゲン共に陰性、CategoryB:ピロリ菌陽性・ヘプシノーゲン陰性、CategoryC:ピロリ菌・ヘプシノーゲン共に陽性、CategoryD:ピロリ菌陰性・ヘプシノーゲン陽性

表4. 年齢、性別、リスク分類のみに基づく10年間で胃がんを発生する確率(%) -最小モデル-

	Age	Category A ^a	Category B	Category C	Category D		Category A	Category B	Category C	Category D
	40	0.04 [0.02;0.09]	0.32 [0.19;0.54]	0.59 [0.36;0.99]	0.60 [0.32;1.14]		0.06 [0.03;0.12]	0.45 [0.28;0.75]	0.84 [0.52;1.39]	0.85 [0.45;1.62]
	45	0.05 [0.03;0.10]	0.40 [0.26;0.61]	0.74 [0.50;1.12]	0.75 [0.43;1.32]		0.09 [0.04;0.17]	0.67 [0.44;1.01]	1.24 [0.83;1.86]	1.25 [0.72;2.20]
	50	0.07 [0.04;0.12]	0.50 [0.36;0.71]	0.94 [0.69;1.28]	0.94 [0.58;1.56]		0.13 [0.07;0.24]	0.98 [0.71;1.37]	1.83 [1.34;2.50]	1.84 [1.12;3.03]
WOMEN	55	0.08 [0.05;0.15]	0.64 [0.49;0.83]	1.18 [0.94;1.48]	1.19 [0.76;1.87]	MEN	0.19 [0.11;0.35]	1.46 [1.12;1.89]	2.70 [2.15;3.38]	2.72 [1.74;4.23]
	60	0.11 [0.06;0.19]	0.80 [0.64;1.02]	1.50 [1.25;1.79]	1.51 [0.99;2.31]		0.28 [0.16;0.51]	2.15 [1.74;2.67]	3.98 [3.38;4.68]	4.01 [2.66;6.03]
	65	0.13 [0.07;0.24]	1.02 [0.79;1.32]	1.90 [1.55;2.32]	1.91 [1.25;2.94]		0.42 [0.24;0.75]	3.19 [2.57;3.96]	5.87 [5.05;6.81]	5.92 [3.97;8.78]
	70	0.17 [0.09;0.32]	1.30 [0.94;1.80]	2.41 [1.83;3.17]	2.43 [1.53;3.87]		0.63 [0.35;1.14]	4.73 [3.65;6.14]	8.63 [7.08;10.54]	8.71 [5.77;13.06]

CategoryA:ピロリ菌・ペプシノーゲン共に陰性、CategoryB:ピロリ菌陽性・ペプシノーゲン陰性、CategoryC:ピロリ菌・ペプシノーゲン共に陽性、CategoryD:ピロリ菌陰性・ペプシノーゲン陽性