

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：82606

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：19K24186

研究課題名(和文)日本人を対象とした家族歴の主要死因への寄与度の推計

研究課題名(英文) Population attributable risk estimation for major cause of death associated with family history in Japanese

研究代表者

田中 詩織 (Tanaka, Shiori)

国立研究開発法人国立がん研究センター・がん対策研究所・研究員

研究者番号：60848381

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：日本人の主要疾患が既知の修正可能要因によってどの程度説明できるか報告があるが、家族歴による寄与度についてはほとんど推計されていない。そこで、日本人の主要疾患であるがん、循環器疾患および2型糖尿病を対象として、家族歴と関連する人口寄与割合(PAF)、罹患数および死亡数を推計した。出生年で2群に分けて推計したところ、旧世代と比較して新世代では全がんおよび2型糖尿病のPAF、罹患数、死亡数が増加した。一方、循環器疾患は近年罹患数、死亡数が横ばいであったため、旧世代と新世代では大きく変わらないという結果であった。家族歴について保有率などの重要なデータが不十分なため、さらなる知見の蓄積が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リスク要因の大きさを測定する指標として使用されている相対危険度だけでは実際に国民にどの程度のインパクトを与えているのか考察するには不十分である。そこで、本研究では保有率と相対危険を複合的に測定することができる人口寄与割合という手法を用いることで、家族歴という要因が罹患および死亡にどの程度影響を与えているのか絶対値を推計することが大きな強みである。

研究成果の概要(英文)：In Japan, it has been reported to what extent known modifiable factors explain deaths from the major diseases cardiovascular disease, cancer, and diabetes mellitus, but little is known about the contribution of family history to the major causes of death. In this study, population attributable fractions (PAF), morbidity, and mortality associated with family history for cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes in the Japanese population were estimated. Because family history of diseases is different by birth cohort, PAF, incidence, and deaths of all cancers and type 2 diabetes increased in the new birth cohort compared to the old birth cohort. On the other hand, the number of cardiovascular disease cases and deaths remained unchanged in recent years, indicating that there was no significant difference between the old and new birth cohort. Further accumulation of knowledge on family history is needed, as important data such as prevalence rates are insufficient.

研究分野：疫学

キーワード：家族歴 がん 循環器疾患 糖尿病 人口寄与割合 日本

## 1. 研究開始当初の背景

日本人の主要死因であるがん、虚血性心疾患、脳卒中は途上国を含む多くの国でも増加傾向であり、国際的にも優先順位の高い保健課題の一つである (GBD, 2015)。科学的根拠に基づいた診断・治療・予防方法が開発されているが、限られた資源のなかで効率的かつ効果的な保健対策を実施するためには、保健政策の優先順位づけに資する根拠の創出が不可欠である。しかし、疾病とリスク要因との関連の強さだけでは国全体の疾病負荷を測定することは困難である。そこで人口レベルのリスク要因の分布と各疾病に対する寄与度を比較する指標として、人口寄与割合 (Population Attributable Fraction: PAF) が有効であり、保健政策策定にあたり活用されている。この手法はリスク要因の関連の強さと集団の保有率を統合した複合的な疫学的指標であり、公衆衛生対策を含め保健政策を立案する際に重要な客観的根拠となりうる (Mohammad, 2018)。

本邦において、生活習慣や感染症など既知の修正可能要因によって、主要死因である循環器疾患、がん、糖尿病による死亡がどの程度説明できるかどうか推計値が得られている。(Ikeda, 2012)。一方で修正が不可能な要因である家族歴、初潮年齢など過去のイベント、因、遺伝的要因による主要死因への寄与度についてはほとんど推計されていない。がんや循環器疾患は多くの要因が寄与する多因子疾患であり、修正可能要因だけでなく、修正不可能要因もリスク因子である。なかでも、家族歴は重要な要因として脳卒中やがんなどとの関連が多く報告されている (Henrikson, 2015)。海外の大規模な疫学研究によると家族の既往歴による該当疾患発症は、がん種や親族関係の遠近によって多様な結果がみられ、遺伝的要因と生活の共有という環境要因が感受性に関与していると報告されている (Kari, 2002)。また、家族集積性のある疾患は早期罹患との関連も報告されている (C.Frank, 2015)。近年、臨床現場における検査や検診方法として家族歴を用いた遺伝子検査の実施や個別化検診への応用も注目されており (C.Frank, 2015)、今後個別化医療の第一次スクリーニング項目としてより効率的かつ効果的な医療サービスの提供や予防対策が可能となることが期待される。

## 2. 研究の目的

家族歴によって日本人における主要疾患の罹患や死亡をどの程度説明することができるのかを推計することを目的とする。なお、家族歴が疾患と関連していることが確立している、かつ日本人の主要死因もしくは疾患として、本研究では全がん、循環器疾患および2型糖尿病を対象とした。

## 3. 研究の方法

本研究の目的を遂行するために、以下の手順で実施した。なお、文献は検索式を作成のうえ、Pubmed と CiNii より、英文および和文で検索した。論文報告の場合にはサンプルサイズが 1,000 人以上の研究を対象とした。

### (1) 家族歴の保有率 (PF) の収集

公表データや論文報告より、日本人における全がん、循環器疾患および2型糖尿病の家族歴の保有率を収集した。複数の報告があった場合には、代表性の高い報告のデータを優先して用いた。

### (2) 家族歴の相対危険度 (RR) の収集

公表データや論文報告より、日本人における全がん、循環器疾患および2型糖尿病の家族歴の相対危険度を収集した。複数の報告があった場合には、代表性の高い報告のデータを優先して用いた。

### (3) 人口動態統計の収集

公表データや論文報告より、日本人における全がん、循環器疾患および2型糖尿病の罹患数と死亡数を収集した。要因暴露年からの潜伏期を15年程度と想定し、要因暴露年から15年以内のデータを収集した。

### (4) 人口寄与割合 (PAF) の推計

家族歴による全がん、循環器疾患および2型糖尿病のPAFおよび、家族歴が寄与した罹患数と死亡数を推計した。PAFの推計方法は以下のとおりである。

$$\text{PAFの推計方法: } \text{PAF} = \frac{\{RR - 1\} \times PF}{1 + \{RR - 1\} \times PF}$$

## 4. 研究成果

全がん、循環器疾患および2型糖尿病の家族歴の保有率を集計した(表1)。循環器疾患については後述する相対リスクが脳卒中しか得られなかったため循環器疾患のみならず脳卒中の家族歴を収集した。保有率は世代によって異なるため、調査年が1990年前後および2010年前後の調査の保有率を収集した。家族歴による相対リスクを表2に示す。男女別の推計が得られなかった場合は層別していない相対リスクを使用して男女別にPAFを推計した。相対リスクは世代によって大きく変化しないと想定してPAFを算出した。表3は公表値から収集した各疾患の罹患数および死亡数である。家族歴の要因暴露年を調査年とした場合、潜伏期間を考慮しておよそ15年以内のデータを収集した。

表1~表3のデータを用いて、PAF(%)および、家族歴による罹患数および死亡数を推計した。全ての疾患について、出生年が1900~1950年代と比較すると1970~1990年代では家族歴の保有率が高くなるためにPAFも高くなる傾向がみられた。さらに全がんおよび2型糖尿病では2005年と比較すると2017年または2020年に罹患数および死亡数が増えるため、家族歴関連罹患および死亡も増える傾向がみられた。循環器疾患については、罹患数および死亡数は減少もしくは横ばい傾向であるため、家族歴関連罹患および死亡も大きく変わらないという結果であった。家族歴関連罹患数は、2017年または2020年において全がんで約4万4千人、循環器疾患で約7万8千人、2型糖尿病で約24万人であった。家族歴関連死亡数は全がんで約1万6千人、循環器疾患で約7千人、2型糖尿病で1,000人であった。

本研究の成果については現在論文執筆中であり、国際誌に投稿予定である。

表 1 家族歴の保有率の集計

Type of disease	Family history	Sex	Age-range	Survey year	Birth cohort	Prevalence, %
Any cancer	History of any cancer in	Men	40-69	1990	1921-1950	21.3
		Women	40-69	1990	1921-1950	21.7
	History of any cancer in parents	Men	40-79	2012	1972-1993	40.8
		Women	40-79	2012	1972-1993	43.5
CVD	History of CVD in parents	Men	40-79	1988	1909-1948	24.6
		Women	40-79	1988	1909-1948	23.9
	History of stroke in parents	Men	40-79	2012	1972-1993	29.0
		Women	40-79	2012	1972-1993	31.3
Type 2 diabetes	History of T2D in parents/siblings	Men	40-69	1990	1921-1950	9.5
		Women	40-69	1990	1921-1950	12.5
	History of T2D in parents	Men	40-79	2012	1972-1993	15.8
		Women	40-79	2012	1972-1993	16.4

CVD: cardiovascular disease; T2D: type 2 diabetes

表 2 家族歴の相対危険度の集計

Type of disease	Definition of disease	Family history	Sex	RR	95% CI
Any cancer	C00-C97	History of any cancer in parents/siblings	Both	1.11	1.07-1.15
Stroke	I60-I69	History of CVD in parents	Men	1.28	1.10-1.49
			Women	1.22	1.04-1.43
			Both	1.25	1.12-1.40
Type 2 diabetes	HbA1c value of $\geq 6.5\%$ or self-report	History of T2D in parents/siblings	Men	2.41	1.64-3.55
			Women	1.69	1.23-2.32

CVD: cardiovascular disease; T2D: type 2 diabetes; RR: relative risk; 95%CI: 95% confidence intervals

表 3 各疾患の罹患数および死亡数の集計

Type of disease	Sex	Incidence		Mortality	
		Survey year	Number	Survey year	Number
Any cancer	Men	2005	379,436	2005	196,603
	Women	2005	267,366	2005	129,338
	Men	2020	582,200	2020	220,500
	Women	2020	429,900	2020	158,900
Stroke	Men	2005	666,000	2005	63,637
	Women	2005	699,000	2005	69,162
	Men	2017	556,000	2020	50,376
	Women	2017	558,000	2020	52,580
Type 2 diabetes	Men	2005	1323000	2005	7,131
	Women	2005	1147000	2005	6,490
	Men	2017	1848000	2020	7,767
	Women	2017	1442000	2020	6,135

表4 家族歴関連の人口寄与割合、罹患数および死亡数の推計

Type of disease	Sex	Birth cohort	PAF		Family history-related cases		Family history-related deaths	
			%	95%CI	Number	95%CI	Number	95%CI
Any cancer	Men	1921-1950	2.3	1.5 - 3.1	8,701	5,584 - 11,768	4,509	2,893 - 6,097
	Women	1921-1950	2.3	1.5 - 3.2	6,235	4,002 - 8,431	3,016	1,936 - 4,079
	Both	1921-1950	2.3	1.5 - 3.1	14,959	9,600 - 20,228	7,538	4,838 - 10,193
	Men	1972-1993	4.3	2.8 - 5.8	25,007	16,166 - 33,576	9,471	6,123 - 12,716
	Women	1972-1993	4.6	3.0 - 6.1	19,631	12,704 - 26,333	7,256	4,696 - 9,733
	Both	1972-1993	4.4	2.9 - 5.9	44,847	29,006 - 60,185	16,811	10,873 - 22,561
Stroke	Men	1909-1948	6.4	2.4 - 10.8	42,918	15,990 - 71,644	4,101	1,528 - 6,846
	Women	1909-1948	5.0	0.9 - 9.3	34,917	6,619 - 65,142	3,455	655 - 6,445
	Both	1909-1948	5.7	2.8 - 8.8	78,023	38,598 - 120,697	7,591	3,755 - 11,742
	Men	1972-1993	7.5	2.8 - 12.4	41,757	15,670 - 69,177	3,783	1,420 - 6,268
	Women	1972-1993	6.4	1.2 - 11.9	35,948	6,900 - 66,192	3,387	650 - 6,237
	Both	1972-1993	7.0	3.5 - 10.8	78,152	38,932 - 119,997	7,216	3,595 - 11,080
Type 2 diabetes	Men	1921-1950	11.8	5.7 - 19.5	156,282	75,828 - 257,997	842	409 - 1,391
	Women	1921-1950	7.9	2.8 - 14.2	91,074	32,055 - 162,451	515	181 - 919
	Both	1921-1950	9.9	4.3 - 16.8	123,678	53,941 - 210,224	679	295 - 1,155
	Men	1972-1993	18.2	9.2 - 28.7	336,690	169,709 - 530,729	1,415	713 - 2,231
	Women	1972-1993	10.2	3.6 - 17.8	146,589	52,415 - 256,613	624	223 - 1,092
	Both	1972-1993	14.2	6.4 - 23.3	241,639	111,062 - 393,671	1,019	468 - 1,661

PAF: population attributable fraction; 95%CI: 95% confidence intervals

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------