

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 10 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460752

研究課題名(和文) 既存の大規模コホートデータを活用した網羅的解析の試み

研究課題名(英文) Comprehensive analysis by using a large-scale existing cohort data

## 研究代表者

喜多村 祐里 (KITAMURA, Yuri)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90294074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：40歳以上の地域住民を対象とする10万人規模の三府県コホートは大気汚染と肺がんの関係解明を主目的に、1980年代にベースライン調査が行われ、その後10年と15年後に人口動態統計や地域がん登録による死亡とがん罹患に関する転帰情報が追加された。特徴としては、都市部が対象地域に含まれることである。また生活習慣に関する情報以外に、日本標準職業分類に準じた詳細な職歴情報と、社会経済的指標となる健康保険情報を収集しているといった特徴を有する。主要死因別死亡およびがん罹患に関する網羅的解析を試みるとともに、他のコホートとの併合によるプール解析等や、既存コホートデータの二次利用推進に向けた取組みを行う。

研究成果の概要(英文)：Three-prefecture Cohort had about 100,000 residents aged  $\geq 40$  years to clarify the association between air pollution and lung cancer, and was a prospective observation conducted from the 1980's in Japan. The follow-up period was 10 years and 15 years from the baseline survey in Miyagi, Aichi and Osaka areas, including urban and rural areas. Vital status and date of death were collected from residence certificates, and cause of death was identified by vital statistics. Cancer incidence and the date of diagnosis were collected from local cancer registry. Baseline questionnaire items included occupation such as the longest period of employment, type of insurance, as well as lifestyle factors. We reutilize the existing Three Prefecture Cohort data not only to reveal the association of multiphasic lifestyle factors with cancer incidence and mortality, this cohort data in the aim of evaluating the relationship but also to conduct a pooled analysis in combination with other large-scale cohorts.

研究分野：疫学

キーワード：疫学 既存コホート がん リスク 生活習慣 職業 一意性 公有化

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 地域住民をベースとした三府県コホートは大気汚染と肺がんの関係を解明することを目的に、1980年代に開始された大規模コホートである。三府県コホートの他に類をみない最大の特徴は、都市部が対象地域に含まれることである。さらに、高い回収率(89.6%)を誇り、日本標準職業分類に準じた詳細な職歴や、社会経済的指標となる健康保険の情報を含む、大変貴重な資料である。

・対象地域：都市部を含む3府県8地域(環境大気測定所に近く、地域がん登録を実施)(宮城県[仙台、涌谷・田尻]、愛知県[名古屋、犬山]、大阪府[東成、能勢、河南、熊取]：下図参照)(図1.参照)

- 対象者：各地域に居住する40歳以上の男女116,729人(住民基本台帳[一部、選挙人名簿]に基づく)
- 調査方法：1983-85年に自記式質問票の配布・回収(104,537人：回収率89.6%)  
実施にあたり各地域の保健所や自治体の協力を得て、調査員が質問票を直接配布し回収したことで、他のコホート研究ではなし得ない高い回収率を実現した
- 質問紙：詳細な職歴(日本標準職業分類に準じる)、健康保険(国民、政府管掌、組合、共済)、生活習慣(食事、喫煙、飲酒など)、既往歴、自覚症状、家族歴を含む
- 追跡方法：住民基本台帳または選挙人名簿(転出年月日)、死亡小票(死亡年月日、死因)、地域がん登録資料(診断年月日、がんの部位)、10年後および15年後まで追跡
- 追跡期間：10年間の追跡で平均8.4人年  
このように詳細で質の高いコホートにも拘らず、三府県コホートは未だ十分な検討がされていない。現在までに大気汚染と肺がん死亡の関連(Katanoda et al., 2011)、喫煙と肺がん死亡の関連(Marugame et al., 2005)しか解析されておらず、他コホートと併合した解析も極めて限られる。また、いずれの解析も10年後までの追跡結果が使用されており、より長期の15年追跡結果については解析がされていない。さらに、各地域の地域がん登録資料によるがん罹患についての解析も公表されておらず、多くの情報が未だ社会に還元されないまま、追跡終了後10年以上が経過した。今後は、パブリックドメイン化を視野に入れて、まずは基本的な解析を押さえ、データの特徴を把握するべきであると考えた。

(2) 準備状況：研究分担者とは同一施設研究者である利点を活かして研究交流を行っており、円滑な調整が可能である。三府県コホートのそれぞれの府県の代表者である西野善一先生(宮城県立がんセンター研究所がん疫学・予防研究部)、田中英夫先生(愛知県がんセンター研究所疫学・予防部)、中

山富雄先生(大阪府立成人病センターがん予防情報センター)、調整者の富永祐民先生(愛知県がんセンター)、事務局の片野田耕太先生(国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部)には研究協力者として承認が得られていた。また、研究代表者と研究分担者はこれまで疫学研究、がん研究、数理モデルを用いた研究に携わり、本研究遂行のために必要な基本的研究環境を整備してきた。

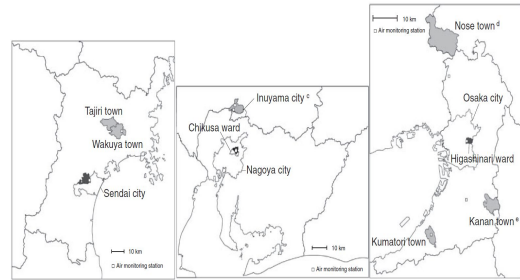


図1.コホート対象地域(Katanoda, et al., 2001)

## 2. 研究の目的

公衆衛生の向上には、死亡やがん罹患に影響を与える要因の特定およびリスク推定が重要であり、これには大規模コホート研究が有用である。しかし、コホート研究を含め一般に公表された疫学統計量は既に要約された一側面の分析結果に過ぎない。つまり未加工の生データにはまだ多くの情報、統計的事実が潜んでおり、それらが調査を計画した人の意図から外れた目的に有用なこともある。1980年代に開始された三府県コホートは、都市部を対象に含み、職歴が詳細で、全対象者についてがん罹患情報を有する貴重な大規模コホート調査であるにも拘らず、これまで十分に検討がなされたとは言えない。本研究では、将来的な疫学調査データのパブリックドメイン化(公有化)を見据え、三府県コホートを用いた探索的・網羅的解析を行うことを目的とする。

## 3. 研究の方法

三府県コホートを用いた網羅的解析を行なう。ここでは下記4つを具体例として挙げる。

### (1) 都市部と農村部の生活習慣、がん罹患および死因別死亡を比較する

対象地域を都市部と農村部に分類し、生活習慣と年齢調整死亡率およびがんの年齢調整罹患率、死亡リスクおよびがん罹患リスクを比較する。

### (2) 職歴および(3)生活習慣とがん罹患および死因別死亡の関連を明らかにする

(2)は職歴、(3)は生活習慣によるがんの部位別と死因の大分類別の死亡リスクを算出する。年齢調整死亡率およびがんの年齢

調整罹患率、死亡リスクおよびがん罹患リスクを算出し、比較する。

#### (4) がん家族歴とがん罹患およびがん死亡の関連を明らかにする

がん家族歴の有無と父親・母親の別によって、がん罹患リスクとがん死亡リスクを算出する。

#### 【年度ごとの研究計画】

死因別死亡は疾病傷害及び死因の大分類に基づき、必要に応じて併合または細分化する。がんについては部位別に解析する。がん罹患と死亡は10年追跡結果および15年追跡結果を用い、追跡期間による結果の差も検討する。解析はすべて性別に行なう。

#### 平成25年度

三府県コホートの種々の要因について、まずは死亡との関連を明らかにする。下記の4つを具体例として挙げる。並行して、地域がん登録の精度の把握を行なう。

(1) 都市部と農村部の生活習慣、がん罹患および死因別死亡の違いを明らかにする

都市部(仙台[宮城]、名古屋[愛知]、東成[大阪])と農村部(涌谷・田尻[宮城]、犬山[愛知]、能勢、河南、熊取[大阪])とで、食事や喫煙、飲酒などの生活習慣と、死因別死亡率を比較し、Coxの比例ハザードモデルを用いた死亡リスクを算出する。

(2) 職歴とがん罹患および死因別死亡の関連

対象者の職歴を日本標準職業分類に準じて分類する。職歴ごとにがんの部位別の年齢調整死亡率、Coxの比例ハザードモデルを用いたがん死亡リスクを算出する。また、死因別に年齢調整死亡率、Coxの比例ハザードモデルを用いた死亡リスクを算出する。

(3) 生活習慣とがん罹患および死因別死亡の関連

対象者の生活習慣によるがんの部位別および死因別の死亡リスクを算出する。生活習慣としては、食習慣、喫煙習慣、飲酒の影響を考え、その他の要因を共変量として調整する。

(4) がん家族歴とがん罹患およびがん死亡の関連

両親のがんの既往歴から、家族歴の有無および父親・母親のどちらががんであるかについて、年齢調整死亡率、Coxの比例ハザードモデルを用いたがん死亡リスクを算出する。がんの既往歴と死亡はまず同一部位について、次に他部位の組み合わせを探索的に解析し、遺伝的要因の影響を検討する。

#### 平成26年度以降

三府県コホートの種々の要因について、がん罹患との関連を明らかにする。下記に具体例を挙げる。その際、地域がん登録の登録精度の差を考慮する。さらに平成25年に検討するがん死亡との関連の結果を統合し、それ

ぞれの要因についてがん罹患と死亡の一連のリスクを解明する。

(1) 都市部と農村部の生活習慣、がん罹患および死因別死亡の違いを明らかにする  
都市部と農村部とでがんの部位別の罹患率を比較し、Coxの比例ハザードモデルを用いた罹患リスクを算出する。

(2) 職歴とがん罹患および死因別死亡の関連を明らかにする

職歴ごとにがんの部位別の年齢調整罹患率、Coxの比例ハザードモデルを用いたがん罹患リスクを算出し、比較する。

(3) 生活習慣とがん罹患および死因別死亡の関連を明らかにする

対象者の生活習慣によるがんの部位別の罹患リスクを算出する。生活習慣としては、食習慣、喫煙習慣、飲酒の影響を考え、その他の要因を共変量として調整する。

(4) がん家族歴とがん罹患およびがん死亡の関連を明らかにする

両親のがんの既往歴から、家族歴の有無および父親・母親のどちらががんであるかについて、年齢調整罹患、Coxの比例ハザードモデルを用いたがん罹患リスクを算出する。がんの既往歴と罹患はまず同一部位について、次に他部位の組み合わせを探索的に解析し、遺伝的要因の影響を検討する。

(5) パブリックドメイン化を見据えたデータベースの構築

前年度に行った精度把握を基に、各変量(アウトカム、説明変数など)について詳細な検討を行い、利用者の視点に立ったデータベース構築に向けた評価を行う。

#### 4. 研究成果

(1) 職業と死因別死亡:

三府県の10年追跡後調査をエンドポイントとする主要死因別死亡のハザード比を求め、職業と死亡の関連を調べた。

三府県コホートの特徴としてみられる都市部と農村部を対照的に選んで、地域住民ベースの悉皆データとしているコホートの強みを生かし、中でも興味深い「最も長期間従事した職業」変数を用いて、男女別に年齢階級、生活習慣、喫煙・飲酒習慣などを共変量とする多変量解析を行い、職業別の死亡リスク比の算出を試みた。主要な解析ソフトはライストーン社のStataを用い、Cox比例ハザードモデルにより、無職群をリファレンスとするハザード比(以下、HRとする)で評価した。研究成果の公表は、現在、論文執筆中であるが、研究代表者の喜多村らにより、国内学会にて口頭およびポスター発表を行った(巻末および様式f-24参照のこと)。

(2) 職業以外の因子との関連:

これまであまり用いられることの無かった罹患データのクリーニングを行い、さらにベースライン調査および10年、15年死亡(死因)データとの突合を行って罹患に関する個人票データベースを構築した。

これに基づく、がん罹患および死亡をエンドポイントとする網羅的解析を試みてきた。共変量には、生活習慣、喫煙・飲酒習慣に加えて、地域別（都市／農村部）、食習慣、また女性の場合では出産・生殖因子なども調整した（投稿準備中）。

#### （3）データの一意性に関する検討：

日本の地域住民を対象とする大規模コホート調査のデータは、いわゆる国民の財産としても貴重な情報源であり、目的とする調査以外の利用価値が大きいと考えられる。

本研究では、変数を幾つかの大カテゴリに分類し、細分類カテゴリや変数のまるめ作業によって、個人データの一意性（排他性）が失われるかといった分析を試みた（参考文献）。

その結果、三府県コホートデータのような10万人規模のデータの場合、分類数が概ね20,000を超えると一意性のある個体数は分類数の80%以上となり、一意性（排他性）が残存するものとの前提で対応を考える必要がある。

#### （4）プロファイルレポートによる報告

三府県コホートは、40歳以上の都市部および農村部に在住の地域住民、総計約10万人の健常者を対象としており、ベースライン調査時には職業分類などの詳細な生活習慣を自記式アンケートにより調査している。対象者のがん罹患ならびに死亡原因の情報を収集した大規模コホートであり、当初は大気汚染と疾病罹患・死亡の関連を明らかにする目的で環境省が行ったものであるが、二次的な活用を推進すべきと考えられる。今回、当該研究により罹患データの突合が完了したため、プロファイル論文として公表することにした。

#### <引用文献>

平成25年厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）「追跡終了後コホート研究を用いた共通化データベース基盤整備とその活用に関する研究」分担研究報告書・祖父江友孝

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

#### 〔雑誌論文〕（計8件）

Junya Sado, Tetsuhisa Kitamura, Yuri Kitamura, Ling Zha, Rong Liu, Tomotaka Sobue, Yoshikazu Nishino, Hideo Tanaka, Tomio Nakayama, Ichiro Tsuji, Hidemi Ito, Takaichiro Suzuki, Kota Katanoda, and Suketami Tominaga, for the Three-Prefecture Cohort Study Group, “Rationale, Design, and Profile of the Three-Prefecture Cohort in Japan: A 15-Year Follow-Up”, Journal of

Epidemiology, 査読有, 2016, (印刷中)  
Yuka Matsuo, Masayuki Watanabe, Masako Taniike, Ikuko Mohri, Syoji Kobashi, Masaya Tachibana, Yasushi Kobayashi, Yuri Kitamura, “Gap Effect Abnormalities during a Visually Guided Pro-Saccade Task in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder.”, PLoS ONE, 査読有, 2015, 10(5):e0125573 doi: 10.1371/journal.pone.0125573

Sobue T, Utada M, Makiuchi T, Ohno Y, Uehara S, Hayashi T, Kogawa K, Sato , Endo G, “Risk of bile duct cancer among printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane.” Journal of Occupational Health, 2015, 57: 230-236

doi.org/10.1539/joh.14-0116-0A

Tatsumi Y, Morimoto A, Miyamatsu N, Noda M, Ohno Y, “Effect of body mass index on insulin secretion or sensitivity and diabetes.” American Journal of Clinical Medicine Research, 査読有, 2015, 47:128-135,

doi.org/10.1016/j.amepre.2014.09.009

Ando Y, Hamasaki T, Scott R. Evans, Asakura K, Sugimoto T, Sozu T, Ohno Y, “Sample Size Considerations Clinical Trials When Comparing Two Interventions Using Multiple Co-Primary Binary Relative Risk Contrast.” Statistics in Biopharmaceutical Research, 査読有, 2015, 7: 81-94

Tanaka N, Ohno Y, Utada M, Ito K, Suzuki T, A randomized controlled trial of the resistive heating blanket versus the convective warming system for preventing hypothermia during major abdominal surgery, Journal of Perioperative Practice, 査読有, 2013, 23: 1-16

Masao Nagatsuka, Hideo Shinagawa, Yoshiyaka Okano, Yuri Kitamura, Tatsuyoshi Saijo, “Using Economic Games to Investigate the Neural Substrates of Cognitive Processes.”, American Journal of Clinical Medicine Research, 2013,1(4): 71-74

喜多村祐里, 災害時における心のケア～医療者の対応～, 感染防止, 12013, 23: 1-16

#### 〔学会発表〕（計22件）

査凌、喜多村祐里、島正之、車谷典男、熊谷信二、中谷友樹、郷司純子、祖父江友孝, 「大規模石綿工場周辺住民における全死因および中皮腫の標準化死亡比（SMR）」, 第74回日本公衆衛生学会,

2015年(長崎)  
小川俊夫、馬場武彦、吉川彰一、尾川朋子、田島哲也、岡本康子、喜多村祐里、今村知明、武藤正樹、祖父江友孝、「レセプトを用いた職域がん検診の効果と精度の推計手法に関する検討」第74回日本公衆衛生学会, 2015年(長崎)  
喜多村祐里、佐道准也、齋藤真喜子、野間紀男、北村哲久、東司、祖父江友孝、「統合失調症患者における糖尿病の有病割合及び関連因子の検討:単施設横断研究による報告」第111回日本神経学会学術総会, 2015年4月(大阪)  
喜多村祐里、小川俊夫、馬場武彦、吉川彰一、尾川朋子、岡本康子、今村知明、祖父江友孝、「職域保健者データを用いたメンタルヘルス対策に資する分析についての一考察」, 第88回日本産業衛生学会, 2015年5月(大阪)  
喜多村祐里、堅山遥菜、歌田真依、佐道准也、伊藤ゆり、片野田耕太、西野善一、田中英夫、富永祐民、大野ゆうこ、北村哲久、祖父江友孝、「宮城・愛知・大阪における三府県コホートをを用いた職業別死亡に関する網羅的検討」, 第24回日本疫学会2014年(仙台)  
喜多村祐里、堅山遥菜、歌田真衣、大野ゆう子、北村哲久、西野善一、田中英夫、中山富雄、伊藤ゆり、片野田耕太、富永祐民、祖父江友孝、「既存の地域住民コホート併合データを用いた職業と疾病リスクについての検討」, 第84回日本衛生学会2013年(岡山)  
喜多村祐里、堅山遥菜、歌田真衣、大野ゆう子、北村哲久、西野善一、田中英夫、中山富雄、伊藤ゆり、片野田耕太、富永祐民、祖父江友孝、「地域住民を対象とする三府県コホート併合データを用いた職業別死亡リスクの検討」, 第87回日本産業衛生学会, 2013年(岡山)

(図書)(計1件)

喜多村祐里(分担執筆)「ストレス学ハンドブック」2015年

(産業財産権)

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

喜多村祐里(KITAMURA, Yuri)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号: 90294074

### (2) 研究分担者

大野ゆう子(OHONO, Yuko)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 60183026

祖父江友孝(SOBUE, Tomotaka)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 50270674