

## 主論文の要約

### **Body-mass index and pancreatic cancer incidence: a pooled analysis of nine population-based cohort studies with more than 340,000 Japanese subjects**

Body mass index (BMI) と膵臓がん罹患：  
9つの集団ベース前向きコホート研究を統合し  
34万人以上の日本人を対象としたプール解析

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
疫学講座 疫学分野

(指導：松尾 恵太郎 教授)

小柳 友理子

## 【緒言】

膵臓がんは日本のがん死の第4位を占めており、年間3万人以上が亡くなる予後不良な悪性疾患である。近年、日本における膵臓がんの年齢調整罹患率と死亡率は増加傾向にある。膵臓がんは初期には無症状のことが多く、早期診断の方法が確立されていないため、進行した状態で診断されることが多い。従って、膵臓がんには一次予防に焦点を当てた研究が重要である。

Body mass index (BMI) と膵臓がんとの因果関係についての国際的な評価では、肥満は膵臓がんの確実なリスク要因であり、若年時肥満もほぼ確実なリスク要因であるとされている。ただ、これらの評価は主に欧米人を対象とした研究に基づいたもので、肥満の有病率が低く、食生活や生活習慣、遺伝的背景が異なるアジア人にも当てはまるかは、アジア人の集団を対象とした大規模な研究は少ないため、明らかでないのが現状であった。

本研究では、日本の9つの大規模コホート研究から34万人以上を統合したプール解析を行い、日本人におけるBMIと膵臓がん罹患との関連を検討した。

## 【対象と方法】

JPHC (Japan Public Health Center-based Prospective Study)-I、JPHC-II、JACC (Japan Collaborative Cohort Study)、宮城県コホート研究、大崎国民健康保険コホート研究、3府県宮城コホート研究、3府県愛知コホート研究、高山コホート研究、3府県大阪コホート研究の9研究をプール解析の対象コホート研究とした。アウトカムは膵臓がん罹患 (The International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition: C25.0-C25.9)、追跡期間は各研究の観察開始～観察終了、死亡、転出または膵臓がん罹患とし、除外基準はベースラインでのがん既往者、BMI14未満と40以上、BMIに関する情報が不明な者とした。ベースラインBMIと20歳時BMIは、男性では<19, 19 to <21, 21 to <23, 23 to <25, 25 to <27, 27 to <30, ≥30の7区分、女性では<19, 19 to <21, 21 to <23, 23 to <25, 25 to <27, ≥27の6区分に分類し、基準区分は23 to <25とした。ベースラインBMIから20歳時BMIを引いたBMI変化量は、男性では<-4, -4 to <-2, -2 to <2, 2 to <5, ≥5の5区分、女性では<-2, -2 to <2, 2 to <5, 5 to <8, ≥8の5区分に分類し基準区分は-2 to <2とした。研究毎に各BMI区分のHazard ratio (HR)をCox比例ハザードモデルで算出{年齢、地域 (JPHC, JACCのみ)、飲酒歴、喫煙歴 (pack-years)、糖尿病の既往で調整}し、各BMI区分の統合HRをランダム効果モデルにより算出した。

## 【結果】

対象者数は345,799人(男性:160,488人、女性:185,311人)、膵臓がん罹患患者数は1,593人(男性:885人、女性:708人)、平均観察期間は13.0年、観察人年は4,361,312人年であった。

ベースラインBMIでは、男性において肥満(≥30 kg/m<sup>2</sup>)は高リスク(HR=1.71, 95% CI 1.03-2.86)であり、BMI<21 kg/m<sup>2</sup>でもリスクが高い傾向にあることが示された(Table 1)。

女性では弱い正の関連が示唆された[Trend (per 1 kg/m<sup>2</sup>) =1.02, 95% CI 1.00-1.05] (Table 2)。20歳時 BMI では、男性において BMI≥27 kg/m<sup>2</sup> でリスクが高い傾向が示されたが (Table 1)、女性では明らかな関連は認められなかった (Table 2)。BMI 変化量では、男性において 5 kg/m<sup>2</sup> 以上で低リスク (HR=0.55, 95% CI 0.32-0.96) であることが示されたが、女性では明らかな関連は認められなかった (Table 3)。

ベースライン BMI について、男性において非喫煙者と現在・過去喫煙者の 2 群に分けてサブグループ解析を行ったところ、両群とも肥満で有意な高リスクであり、体重が軽い群でリスクがやや高い傾向がみられた (Table 4)。

### 【考察】

本研究は、アジア人を対象とした研究ではじめて欧米の先行研究と同様に「肥満は高リスク」であることを示した。日本人の平均 BMI は過去数十年間増加し続けており、とくに日本人男性の過体重または肥満は増加傾向である。本研究の結果から、日本人男性の肥満の有病率の増加が昨今の膵臓がんの罹患率上昇に一部寄与している可能性が示唆された。また、喫煙は膵臓がんの確立したリスク要因であるが、喫煙歴による影響を評価するために行ったサブグループ解析の結果から、喫煙歴の有無に関わらず、BMI と膵臓がんとの関連、とくに肥満と膵臓がんとの関連は一貫したものであることが示唆された。更に、20歳時 BMI の結果は、20歳までの体重の適切な管理が膵臓がんの予防にとって重要である可能性を示している。

女性において BMI と膵臓がんとのはっきりした関連がみられなかった原因として、BMI 高値の女性が少ないことや、膵臓がんのリスクが最も低い BMI 区分を基準区分として定義しなかったことなどが考えられた。各 BMI 区分に有意な関連はみられなかったが、ベースライン BMI (per 1 kg/m<sup>2</sup>) で弱い正の関連がみられたことから、女性においても男性と同様に膵臓がんの予防に体重管理が重要であることが考えられた。

BMI 変化量と膵臓がんとの関連は、これまでの先行研究でも一貫した結果が得られていない。本研究で、全体における 20歳時 BMI の各 BMI 区分の分布と BMI 変化量 5 kg/m<sup>2</sup> 以上の群における 20歳時 BMI の各 BMI 区分の分布を評価したところ、前者では 20歳時 BMI が 19 kg/m<sup>2</sup> 未満の対象者が占める割合は 8%であったのに対して、後者では 22%であった。従って 20歳時にやせ型でベースライン時には体重が適正に近づいた対象者が BMI 変化量 5 kg/m<sup>2</sup> 以上の群に一定数以上存在しており、このことが BMI 変化量 5 kg/m<sup>2</sup> 以上が予想に反した低リスクを示したことに一部寄与していると考えられた。ただし、本研究で BMI 変化量 5 kg/m<sup>2</sup> 以上の群に含まれる症例数は 15 であり、統計学的な偶然による所見の可能性は否定できないと考えられる。

### 【結語】

プール解析により欧米での報告と同様に日本人男性でも肥満は膵臓がん罹患リスクであり、膵臓がんの一次予防に体重管理は重要であることが示された。