

平成28年度がんサバイバーシップ研究助成金（一般研究課題）

研 究 報 告 書
(年 間)

平成29年7月28日

公益財団法人 がん研究振興財団
理事長 堀 田 知 光 殿

研究施設 国立がん研究センター
住 所 東京都中央区築地 5-1-1
研究者氏名 齋藤 英子



(研究課題)

がん患者の栄養・食事環境の整備に関する研究
—がんサバイバーの循環器疾患発症リスクと予防のための生活習慣の検討—

平成28年8月10日付助成金交付のあった標記研究課題について研究が終了致しました
のでご報告いたします。

平成 28 年度がんサバイバーシップ研究助成金

最終報告書

所属先：国立がん研究センター がん対策情報センター

役 職：研究員

氏 名：齋藤 英子

研究課題名：

がん患者の栄養・食事環境の整備に関する研究

—がんサバイバーの循環器疾患発症リスクと予防のための生活習慣の検討—

A. 研究目的

従来から、がん患者における循環器疾患が注目されており、近年、諸外国のデータを含む複数の研究によってがん罹患後の循環器疾患リスクの関連が次第に明らかになってきた。先行研究から、がん患者の間では脳卒中が多くみられることが示唆され、また、部位別では乳がん、肺がん、膵がん、大腸がん、前立腺がん、頭頸部がん、放射線治療を伴う子宮頸がん、ホジキンリンパ腫に罹患した患者において脳卒中リスクの上昇が見られた。また、放射線治療を伴う乳がん患者では虚血性心疾患のリスク増加があることが報告されている。日本においても、今後がん患者が増加すると予想される中で、がん患者の中での循環器疾患は増加の傾向をたどると考えられる。しかし、日本人を対象としたがん罹患後の循環器疾患発症リスクについての研究は現在まで行われておらず、またがん患者の循環器疾患発症リスクを抑えるための具体的な生活習慣のあり方を解明することは喫緊の課題である。本研究では、1990年からがん罹患と循環器罹患を悉皆的に収集し、がん疫学・循環器疫学において信頼性の高いエビデンスを提供してきた多目的コホート研究データを用い、日本人におけるがん罹患後の脳卒中、心筋梗塞などを含む循環器疾患に罹患する確率を分かりやすく数値化するとともに、がん患者の循環器疾患発症リスクを最小限に抑えるためには、どのような生活習慣が推奨できるのかを明らかにする。

B. 研究方法

本研究は平成 27 年度から平成 28 年度の 2 年間を実施期間としている。平成 27 年度はがん罹患とその後の脳卒中リスクとの関連について、現在までのエビデンスの整理を目的とし系統的レビューを行った。さらに日本人 14 万人を対象とし、国立がん研究センターが 1990 年から実施する多目的コホート研究 (JPHC Study) データを用い、対象集団の生活習慣データ、がん罹患情報、循環器疾患発症情報を統合した上で、近年がんサバイバーの研究で用いられる競

合リスクモデル (Competing risks model) 及びコックス比例ハザードモデルを用い、がん罹患後の脳卒中発症リスクの検討を行い、論文化を進めた。

平成 28 年度は、対象疾患を虚血性心疾患に広げ、先行研究の系統的レビューを行った。またがん罹患とその後の虚血性心疾患リスクとの関連について、同じく国立がん研究センターが 1990 年から実施する多目的コホート研究 (JPHC Study) データを用い、対象集団の生活習慣データ、がん罹患情報、循環器疾患発症情報を統合した上で、競合リスクモデル (Competing risks model) 及びコックス比例ハザードモデルを用い、がん罹患後の虚血性心疾患発症リスクの検討を行った。なお、解析の際、対象集団でベースライン調査に回答した者のうち、ベースライン以前にがん、脳卒中、心筋梗塞の既往のある者、喫煙、BMI、運動習慣、飲酒の情報がない者、がん罹患以前に虚血性心疾患に罹患した者は除外した。

C. 研究結果

- 系統的レビューの結果

先行研究でがんサバイバーの脳血管疾患発症リスクを検討した例は、後ろ向きコホート研究からの報告が海外で 4 件、日本の前向きコホート研究から 1 件のみで、日本の前向きコホート研究は対象人数が約 2,200 人と限定されていたため、症例数が少なく、交絡要因の調整などが不十分であった。(表 1)

表 1. 部位別がん罹患と脳卒中リスク先行研究レビュー結果

年	著者	国	デザイン	性別	対象者数	部位	結果
2004-2011	Nakamura et al.	日本	前向きコホート研究	男女	2,292	全がん	脳卒中リスク↑
2001-2007	Navi et al.	米国	後ろ向きコホート研究	男女	327,389	全がん 肺がん 膵がん 大腸がん 乳がん 前立腺がん	脳卒中リスク↑
2003-2008	Tsai et al.	台湾	後ろ向きコホート研究	女性	2,679	子宮頸がん	脳卒中リスク↑
2000-2008	Chu et al.	台湾	後ろ向きコホート研究	男女	66,907	頭頸部がん	脳卒中リスク↑
2000-2008	De Bruin et al.	オランダ	後ろ向きコホート研究	男女	2,201	非ホジキンリンパ腫	脳卒中、心疾患リスク↑

さらに 28 年度は、がん罹患とその後の心疾患発症リスクを検討した先行研究の系統的レビューを行った。心疾患死亡のエンドポイントのみを捉えた研究では、心疾患リスクを過少評価するおそれがあるため、がん罹患とその後の心疾患リスクを正確に把握するには、発症をエンドポイントとして検討することが望ましい。しかし今回の系統的レビューの結果、心疾患死亡をエンドポイントとした研究は数多く見られたが、発症をエンドポイントとした心疾患発症リスクを捉えた研究はわずか 2 例で、前向きコホート研究の事例は報告されていなかった。(表 2)

表 2. 部位別がん罹患と心疾患発症リスク先行研究レビュー結果

年	著者	国	デザイン	性別	対象者数	部位	結果
2016	Armenian et al.	米国	後ろ向きコホート研究	男女	109,777	全がん 膀胱がん 乳がん 慢性リンパ性白血病 結腸がん 腎がん 肺がん メラノーマ 多発性骨髄腫 非ホジキンリンパ腫 卵巣がん 前立腺がん 直腸がん 甲状腺がん 子宮体がん	乳がん、腎がん、肺がん、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、卵巣がん患者でその後の心疾患リスク↑
2015	Boekel et al.	オランダ	症例対照研究	女	70,209	乳がん	心臓弁膜症リスク↑

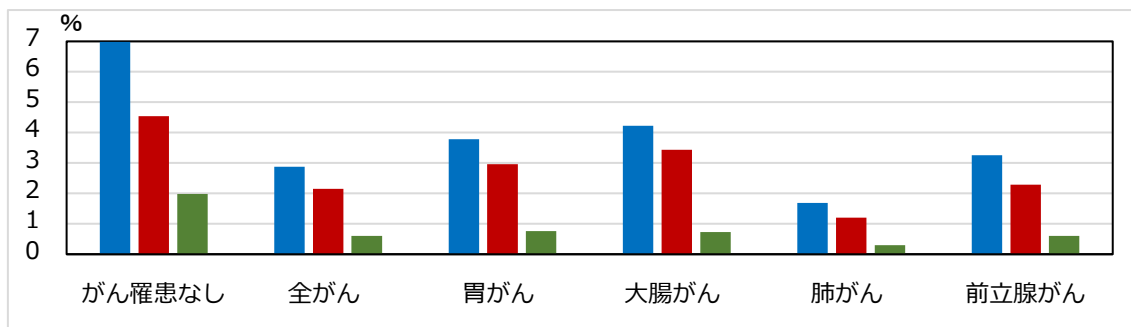
• 解析結果

研究対象者の追跡期間中、男性では計 3,210 名、女性では 2,198 名の脳卒中発症が報告され、うち男性で脳梗塞は 2,113 件、脳出血は 897 件で、女性では脳梗塞が 1,198 件、脳出血が 609 件報告された。生活習慣別に見たところ、追跡期間中脳卒中を発症しなかった群に比べ、発症した群では現在喫煙者、高 BMI の者が比較的多くみられた。

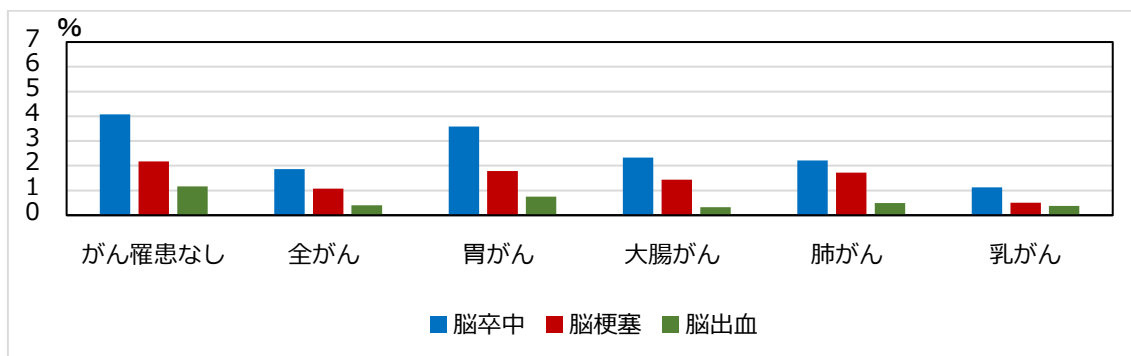
さらに、追跡期間中脳卒中を発症した群のうち、がん罹患しなかった群に比べ、がん罹患（全部位）があった群では男女ともにその後の脳卒中発症割合が全般的に低下することが分かった(図 1)。

図1. がんサバイバーの脳卒中発症分布（主要部位別）

a) 男性



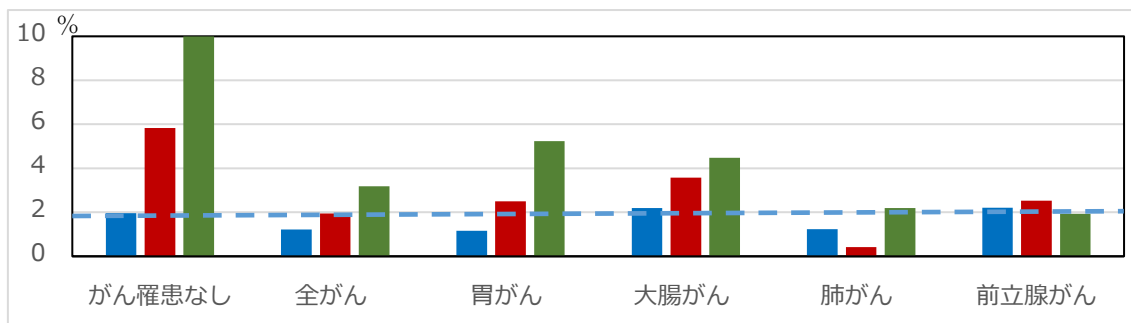
b) 女性



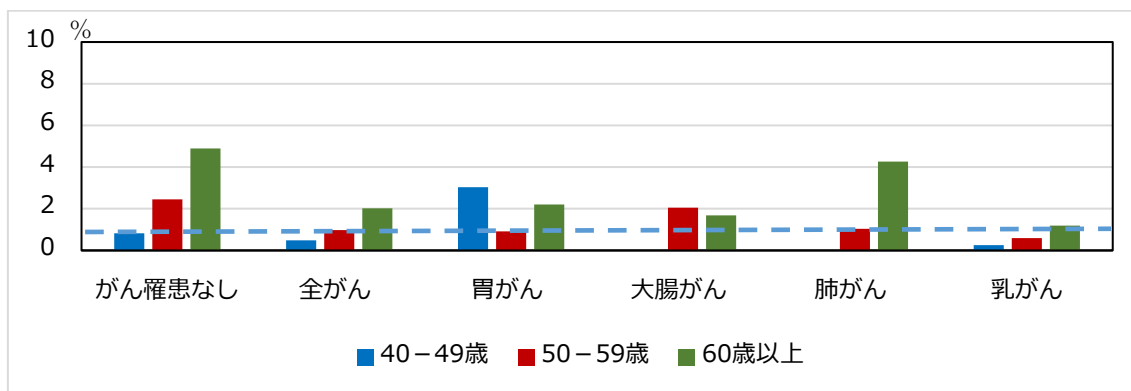
がん部位別に見たところ、男性ではベースライン時 40-49 歳かつ追跡期間中に大腸がん、前立腺がん罹患していた者で、その後の脳梗塞発症割合が上昇していた。一方女性では、ベースライン時 40-49 歳かつ追跡期間中に胃がん罹患していた者で、その後の脳梗塞発症割合上昇が見られた。がん罹患歴のある群では脳卒中発症前に死亡する割合が多いことから、死亡が脳卒中発症の競合リスクとして作用していることが示唆された(図2)。

図2. がんサバイバーの脳梗塞発症分布

a) 男性



b) 女性



がん罹患とその後の虚血性心疾患リスクについては、解析結果の妥当性を検討する必要があるため、多目的コホート研究運営委員会から解析結果の承認を受けたのち論文化することが可能となる。したがって、多目的コホート研究運営委員会の承認を受け次第、論文化を進める予定である。

D. 考察

本研究から、日本人集団においても、がん罹患とその後の循環器疾患発症の関連を検証する必要があることが示唆された。また研究結果からは、脳卒中発症前のがん罹患部位によって、その後の脳卒中発症の割合が異なることから、がん部位別の関連を検討する必要があることも分かった。

先行研究と比較すると、米国でも、大腸がん患者でその後の脳梗塞リスクが

上昇することが報告されている。胃がんについては、欧米での胃がん罹患率そのものが低いため、胃がんと脳卒中の関連は報告されていない。今回の日本人集団での胃がん患者における脳卒中リスクを検討することで、胃がん罹患率の高い東アジア人集団について重要な知見を得ることができると思われる。

がん患者で血栓塞栓症のリスクが高まることは従来の研究から指摘されているが、考えられる機序としては、がん細胞は血液凝固を活性化させる因子を有すること、炎症性サイトカイン、がん細胞と血管内皮細胞との関係などの要因が挙げられている。これらに加え、手術、ホルモン治療、放射線治療、抗がん剤などが血栓形成のリスク要因となる可能性がある。

がん罹患とその後の脳卒中発症リスクとの関連についての研究は論文化が完了し、英文校正の上近々投稿予定である。また、がん罹患とその後の虚血性心疾患発症についても、多目的コホート研究の規定により、科学性を確実に評価するため、論文が査読のある国際誌で採択されるまで他の報告書等での詳細結果の公表は控える必要があることから、平成 29 年度中に研究結果をまとめた論文が国際誌に採択され次第、順次国立がん研究センターのホームページなどで結果を発表していく予定。

E. 参考文献

1. Navi BB, et al. Association between Incident Cancer and Subsequent Stroke. *Ann Neurol.* 2015; 77 (2):291-300.
2. Tsai SJ, et al. Increased risk of ischemic stroke in cervical cancer patients: a nationwide population-based study. *Radiat Oncol.* 2013; 8.
3. De Bruin ML, et al. Increased Risk of Stroke and Transient Ischemic Attack in 5-Year Survivors of Hodgkin Lymphoma. *JNCI.* 2009; 101 (13):928-37.
4. Chu CN, et al. Increase in stroke risk in patients with head and neck cancer: a retrospective cohort study. *Br J of cancer.* 2011; 105 (9):1419-23.
5. Darby SC, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *New Engl J Med.* 2013; 368 (11):987-98.
6. Armenian SH, et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset

Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. J Clin Oncol. 2016 Apr 1;34(10):1122-30. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0409.

7. Boerman LM, et al. Long-term follow-up for cardiovascular disease after chemotherapy and/or radiotherapy for breast cancer in an unselected population. Support Care Cancer. 2014 Jul;22(7):1949-58. doi: 10.1007/s00520-014-2156-9.

F. 研究発表

1. 論文発表

Eiko Saito; Norie Sawada; Manami Inoue et al. Association between incident cancer and subsequent risk of stroke.

[英文校正終了後投稿]

【謝辞】

本研究を実施するにあたり、公益財団法人 がん研究振興財団 がんサバイバーシップ研究助成金にご支援頂きましたことを感謝申し上げます。