

氏名	坪谷 透 ^{つぼや とおる}
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	Gamma-Glutamyltransferase and Cancer Incidence: The Ohsaki Cohort Study (ガンマグルタミルトランスフェラーゼとがん罹患：大崎国保コ ホート研究)
論文審査委員	主査 教授 中山 啓子 教授 押谷 仁 教授 永富 良一

論文内容要旨

一般臨床では、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (GGT) は、しばしば、肝がんや肝炎などの肝疾患を発見するために用いられているが、実験研究では、GGT が腫瘍の進展において重要な役割を果たしていることが報告されている。しかしながら、GGT とがん罹患に関する疫学研究は非常に限られている。我々の知る限りでは、GGT とがん罹患に関する疫学研究は、2 件のみである。これらの研究では、GGT と消化器・呼吸器などのがん罹患との間に正の関連が報告されている。しかし、これらの研究では、GGT およびがん罹患の両方に大きな影響を与えるアルコール摂取量の影響が考慮されておらず、GGT とがん罹患の正の関連は、アルコール摂取による交絡の可能性が除外されていない。本研究では、アルコール摂取量を考慮し、GGT と関連とがん罹患の関連を検討した。

本研究では、平成 7 年に健康診査を受診し、当時がんの既往が無い 40 歳から 79 歳の 15,031 名のコホートを利用した。GGT は Szasz 法にて測定した。平成 8 年 1 月 1 日から平成 17 年 12 月 31 日まで対象者の追跡を行った。がん罹患の情報は、宮城県の地域がん登録を用いた。対象者は GGT の値により 4 分位に分け、GGT が最も低い群 (GGT < 13.0 IU/ml) を基準群とし、他 3 群におけるがん罹患ハザード比 (HRs) と 95% 信頼区間を計算した。次の因子を交絡要因と考え、多変量モデルにおいて調整した。性、年齢、飲酒習慣、喫煙習慣、肝疾患の有無、body mass index、教育、歩行時間、運動時間。また、因果の逆転を検討するために、追跡開始後 3 年以内に発生したがん罹患を削除した解析も行った。また、がん罹患部位別での解析も行った。飲酒による影響を更に検討するために、飲酒状況による層別化解析も行った。

追跡期間中 (130,649 人・年) に、1,505 名 (男性 947 名、女性 558 名) のがん罹患が確認された。追跡不能は 9.4% であった。

最も GGT が高い群 (GGT \geq 31.0 IU/ml、Q4) の多変量調整ハザード比は、1.28 (95% CI: 1.08– 1.53) であった。追跡開始 3 年以内に発生したがん罹患を削除して解析を行っても、Q4 の多変量調整ハザード比は、1.28 (95% CI: 1.06– 1.55) と統計学的に有意に上昇していた。GGT と臨床的に関連が明らかである肝がんを除いて解析を行っても、Q4 の多変量調整ハザード比は、1.19 (95% CI: 1.00– 1.42) と統計学的に有意に上昇していた。部位別の解析では、結腸直腸がんの多変量調整ハザード比は、1.57 (95% CI: 1.06– 2.32) 統計学的に有意に上昇していた。食道

がん・膵臓がん・乳がんの多変量調整ハザード比は、統計学的に有意ではないものの上昇していた。

飲酒状況により層別化解析を行った。臨床的に関連が明らかである肝がんを除いて解析を行うと、Q4における多変量調整ハザード比は、非飲酒者では1.03 (95% CI:0.74- 1.43)、現在飲酒者では1.30 (95% CI:0.96- 1.75)であった。現在飲酒者ではGGTとがん罹患の間に統計学的に有意ではないもの正の関連を認めたが、非飲酒者では有意な関連を認めなかった。

本研究では、大規模前向きコホート研究を用いて、アルコール摂取量をはじめとした多くの重要な交絡因子を考慮しGGTとがん罹患の疫学的関連を検討した。その結果、GGTとがん罹患は正の関連を示していた。その正の関連は、一部は飲酒による交絡であると考えられたが全てではなく、実験研究が示唆するように、GGTとがんの進展の間に因果関係がありうると解釈される結果であった。今後、実験研究での更なるメカニズムの解明、及び、疫学的な知見の蓄積が必要である。

審査結果の要旨

博士論文題目 Gamma-Glutamyltransferase and Cancer Incidence: The Ohsaki Cohort Study

(ガンマグルタミルトランスフェラーゼとがん罹患：大崎国保コホート研究)

所属専攻・分野名 医科学専攻 細胞増殖制御 分野

学籍番号 氏名 坪谷 透

一般臨床では、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ（GGT）は、しばしば、肝がんや肝炎などの肝疾患を発見するために用いられており、実際に実験研究では、GGT が腫瘍の進展において重要な役割を果たしていることが報告されている。一方で、GGT とがん罹患に関する疫学研究は2件のみと非常に限られており、GGT と消化器・呼吸器などのがん罹患との間に正の関連があるとされている。しかし、これらの研究では、GGT およびがん罹患のいずれにも大きな影響を与えるアルコール摂取量の影響が考慮されておらず、GGT とがん罹患の正の関連は、アルコール摂取による交絡の可能性が除外されていない。

そこで本論文では、アルコール摂取量を考慮した上で GGT とがん罹患の関連を検討した。平成7年に健康診査を受診し、当時がんの既往が無い40歳から79歳の15,031名のコホートを利用した。GGTはSzasz法にて測定した。対象者の追跡は、平成8年1月1日から平成17年12月31日まで行った。がん罹患の情報は、宮城県の地域がん登録を用いた。解析にあたって、対象者はGGTの値により4分位に分け、GGTが最も低い群(GGT < 13.0 IU/ml)を基準群とし、他3群におけるがん罹患ハザード比(HRs)と95%信頼区間を計算した。交絡要因として、性、年齢、飲酒習慣、喫煙習慣、肝疾患の有無、body mass index、教育、歩行時間、運動時間の9個の要因を考え、多変量モデルにおいて調整した。さらに、がん罹患部位別での解析、因果の逆転を検討するための追跡開始後3年以内に発生したがん罹患を削除した解析、飲酒による影響を詳細に検討するための飲酒状況による層別化解析を行った。

追跡期間中(130,649人・年)に、1,505名(男性947名、女性558名)のがん罹患が確認された。追跡不能は9.4%であった。

最もGGTが高い群(GGT ≥ 31.0 IU/ml、Q4)の多変量調整ハザード比は、1.28(95% CI:1.08–1.53)であった。追跡開始3年以内に発生したがん罹患を削除して解析を行っても、Q4の多変量調整ハザード比は、1.28(95% CI:1.06–1.55)と統計学的に有意に上昇していた。GGTと臨床的に関連が明らかである肝がんを除いて解析を行っても、Q4の多変量調整ハザード比は、1.19(95% CI:1.00–1.42)と統計学的に有意に上昇していた。部位別の解析では、結腸直腸がんの多変量調整ハザード比は、1.57(95% CI:1.06–2.32)であり統計学的に有意に上昇していた。食道がん・膵臓がん・乳がんの多変量調整ハザード比は、統計学的に有意ではないものの上昇していた。

また、飲酒状況による層別化解析において、臨床的に関連が明らかである肝がんを除いた解析では、Q4における多変量調整ハザード比は、非飲酒者では1.03(95% CI:0.74–1.43)、現在飲酒者では1.30(95% CI:0.96–1.75)であった。現在飲酒者ではGGTとがん罹患の間に統計学的に有意ではないもの正の関連を認めしたが、非飲酒者では有意な関連を認めなかった。

本研究では、大規模前向きコホート研究を用いて、アルコール摂取量をはじめとした多くの重要な交絡因子を考慮しGGTとがん罹患の疫学的関連を検討し、その結果、GGTとがん罹患は正の関連を示すことを見いだした。一部は飲酒による交絡であると考えられたが、全てではなかった。実験研究が示唆するように、GGTとがんの進展の間に因果関係がありうると解釈される結果であり、本論文内容が十分学位に値すること考えられた。

よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。