

3.多因子疾患と予防①がん

京都府立医科大学教授

武藤倫弘

CONTENTS

1. がんの統計
2. 各種がんと予防
3. ロールプレイ
4. TAKE HOME MESSAGE

CONTENTS

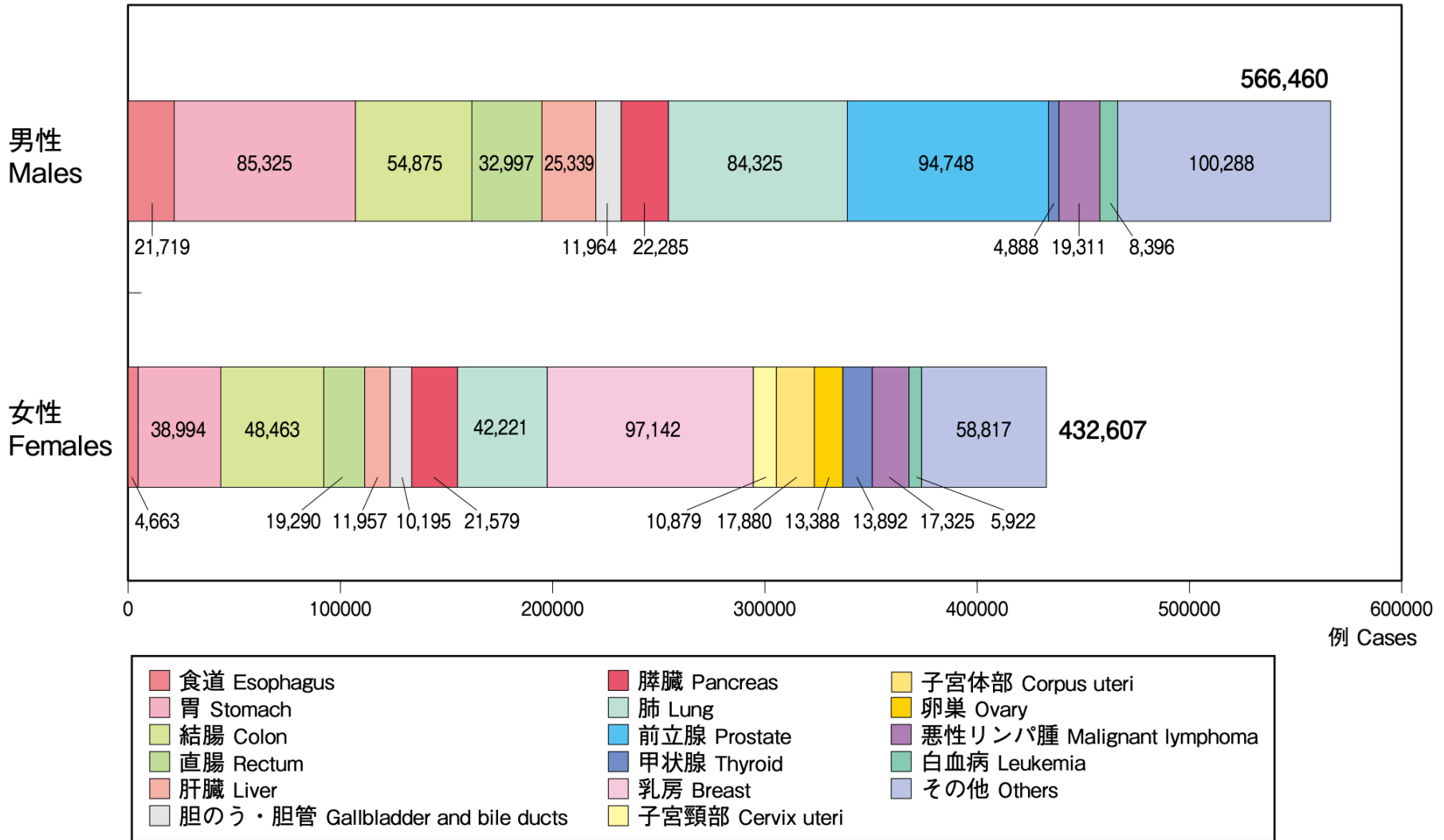
1. がんの統計

2. 各種がんと予防

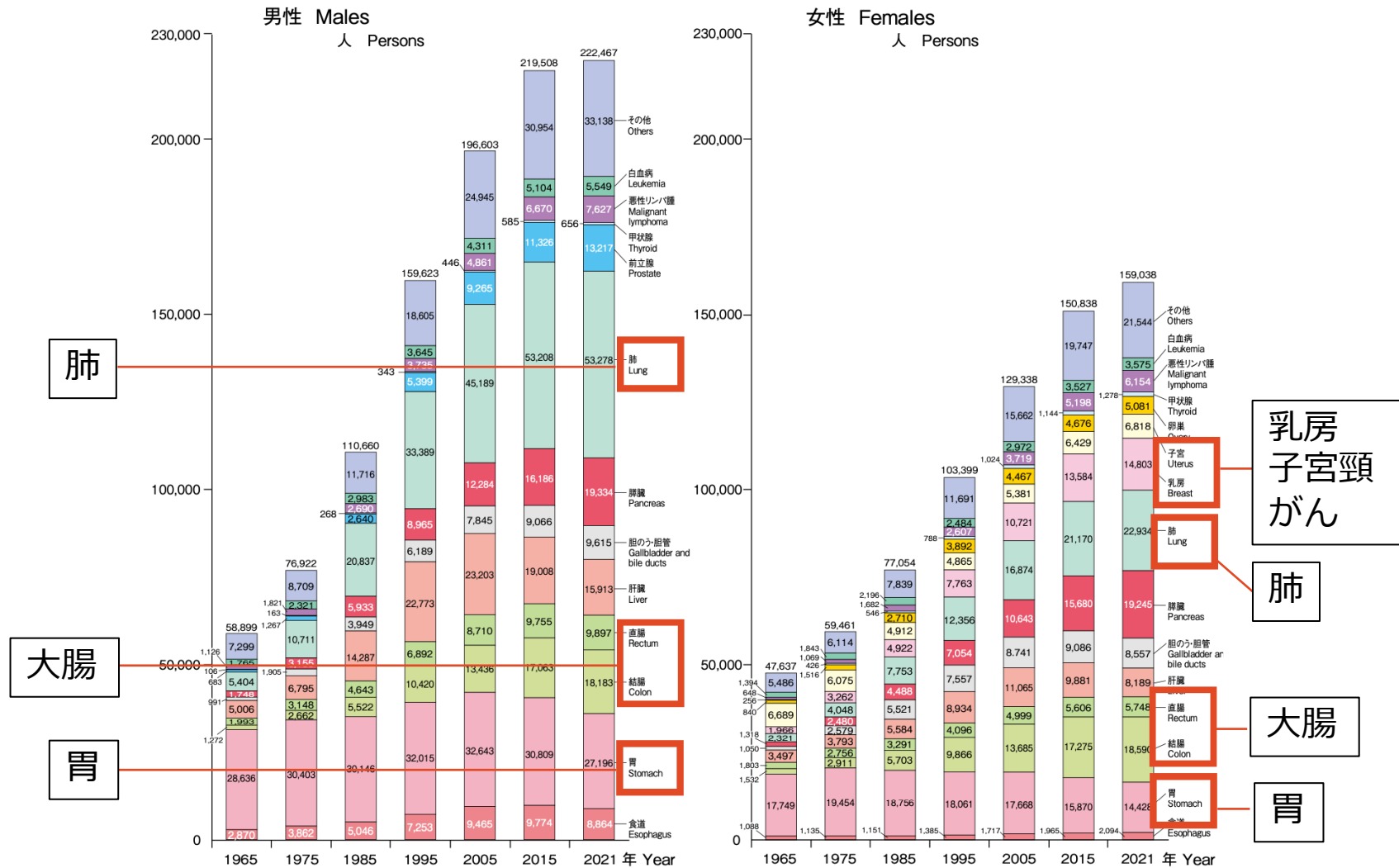
3. ロールプレイ

4. TAKE HOME MESSAGE

部位別の罹患者数（2019）



部位別がん死亡数年次推移



1960年代以降、がんの死亡数は男女とも増加し続けている。

男性では、肺がん、膵臓がん、大腸がん、前立腺がんの割合が増加し、胃がんの割合が減少。

女性では、肺がん、膵臓がん、大腸がん、乳がんの割合が増加し、胃がんの割合が減少。

CONTENTS

1. がんの統計
2. 各種がんと予防
3. ロールプレイ
4. TAKE HOME MESSAGE

胃がん

漢民族集団の10,254症例および10,914対照を含むがんゲノムワイド関連研究（GWAS）のメタ解析を行った。

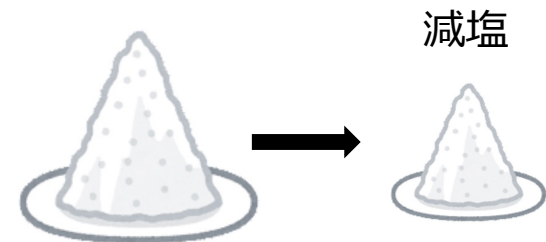
最適な多遺伝子リスクスコア（PRS）を構築後、China Kadoorie Biobank(CKB)の100,220人を対象とした前向き研究を用いて、ライフスタイルによる個人のリスクのHR(ハザード比)を算出した。

	生活習慣 良い	↔	生活習慣 良くない
遺伝要因 高い	2.60	3.60	5.14
↕	2.03	2.57	3.99
遺伝要因 低い	1.00	1.62	2.85

▶ 遺伝要因が高くても生活習慣が良ければリスクは抑えられる。

胃がん

- 胃がんの危険因子はヘリコバクター・ピロリ菌、食物、喫煙、遺伝要因があるが、ヘリコバクター・ピロリ菌の感染が重要視されている。
- 早期の場合症状がないか、あったとしても胸焼け、痛み、不快感といった胃潰瘍など、他の胃の病気と同じような症状を示す。早期に診断して治療すれば予後は良好ながんである。
- がん検診の効果のある5大がんの一つであるので遺伝学的検査で可能性が高いと判定された場合は検診を受けることが大切である。
- ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌も医療機関で行うことができる。遺伝因子とピロリ菌の除菌の相互作用についても論文で証明されている塩分も控えましょう。



日本人におけるG蛋白質β3多型とびまん型胃がんとの関連性

背景

G蛋白質β3 (GNB3) のC825T多型は、食塩感受性高血圧および複数の疾患と関連している。本研究の目的は、日本人におけるGNB3 C825T多型と胃がんリスクとの関連を明らかにすることである。

Table3より改変：GNB3多型と胃癌の臨床病理学的特徴との関連性

分類	Genotype			CC vs TT	
	C/C	C/T	T/T	OR(95%CI)	P値
Patients Without GC (174)	42	84	48	Reference	
Intestinal type(89)	23	49	17	0.61 (0.26-1.46)	0.269
Diffuse type(65)	7	38	20	3.10 (1.10-8.60)	0.030
Mixed(7)	3	3	1	0.35 (0.02-6.60)	0.480

All data adjusted for sex, age, and *H. pylori* infection status;

*Significantly different at $p < 0.05$ according to logistic-regression analysis; GC, gastric cancer

結果

胃がん患者161人と対照被験者183人に対し、遺伝子型を決定した後、その影響を評価するためにロジスティック回帰分析を行った。その結果、胃がんの亜型（腸型とびまん型）を比較するとTT遺伝子型ではびまん型胃がんのリスクが有意に増加した。
(オッズ比3.1、95%CI 1.1-8.6 $p=0.03$)

つまり

GNB3のTT遺伝子型はびまん型胃がんに関連しており、食塩感受性高血圧の遺伝リスクの高い人は胃がんのリスクも高くなると推察される。

ピロリ菌と病的バリエーションによる、胃がん発症の相乗効果

病的バリエーションとヘリコバクター・ピロリ菌が両方保因していない（-）場合のリスクを1とすると、両方の保因がある（+）場合の相対リスクは、なんと20.25倍だったとの報告がある。相乗効果が示された。

胃がん発症のリスク

	病的バリエーション (-)	病的バリエーション (+)
ピロリ菌 (-)	1.00	1.27
ピロリ菌 (+)	5.76	20.25

▶ 胃がんの病的バリエーションを持ち、ピロリ菌を保有している。クライアントに対しては強くピロリ菌の除菌を推奨したい。

大腸がん

東アジアの集団およびヨーロッパ集団の35,145症例および288,934対照を含む大規模大腸がんゲノムワイド関連研究（GWAS）のメタ解析を行った。

最適な多遺伝子リスクスコア（PRS）を構築後、355,543人のUK Biobank 縦断コホート（追跡中央値7.88年）を用いて、ライフスタイルによる個人のリスクのHR(ハザード比)を算出した。

	生活習慣 良い	↔	生活習慣 良くない
遺伝要因 高い	4.93	5.51	6.22
↕	2.51	3.06	3.93
遺伝要因 低い	1.00	1.41	1.87

▶ 遺伝要因が高くても生活習慣が良ければリスクは抑えられる。

大腸がん

悪性がんの既往歴のないヨーロッパ系白人（n=195,822、37～73歳）に対して生活習慣を評価し、2015～2019年までがんの発生について追跡調査した。1,926,987人年（追跡中央値=10.2年）の追跡期間中に発生したがんは15,240人であった。

最適な多遺伝子リスクスコア（PRS）を構築後、8種のがんのライフスタイルによる個人のリスクのHR(ハザード比)を算出した。

	生活習慣 良い	↔	生活習慣 良くない
遺伝要因 高い	1.75	2.15	2.65
↕	1.34	1.60	1.88
遺伝要因 低い	1.00	0.94	1.29

▶ 遺伝要因が高くても生活習慣が良ければリスクは抑えられる。

大腸がん

- 大腸がん（結腸がん・直腸がん）の危険因子は肥満、飲酒、加工肉の摂取、遺伝要因であるが、食物繊維の摂取や運動などを含め日々の身体活動を活発にすればほぼ確実にリスクが下がると考えられている。



- 早期の場合、症状がないが、大きくなると、血便、便秘、下痢、腹痛といった症状を示し、さらに大きくなると貧血、体重減少、腸閉塞などを示す。
- 早期に診断して治療すれば予後は良好ながんである。
- がん検診の効果のある5大がんの一つであるので遺伝学的検査で可能性が高いと判定された場合は検診を受けることが大切である。
- 予防にアスピリンの有効性が示され始めているが、研究段階であり保険適応もなく、自己判断で服用することは勧められない。

肺がん

悪性がんの既往歴のないヨーロッパ系白人 (n=195,822、37~73歳) に対して生活習慣を評価し、2015~2019年までがんの発生について追跡調査した。1,926,987人年 (追跡中央値 = 10.2年) の追跡期間中に発生したがんは15,240人であった。

最適な多遺伝子リスクスコア (PRS) を構築後、8種のがんのライフスタイルによる個人のリスクのHR(ハザード比)を算出した。

	生活習慣 良い	↔	生活習慣 良くない
遺伝要因 高い	1.13	1.94	4.55
↕	0.88	1.59	3.55
遺伝要因 低い	1.00	1.28	2.46

▶ 遺伝要因が高くても生活習慣が良ければリスクは抑えられる。



肺がん

非小細胞がん19,546サンプルを遺伝子型決定し、27,120症例と27,355対照のゲノムワイド関連研究（GWAS）のメタ解析を行った。

中国人集団の多遺伝子リスクスコア（PRS）を構築し、95,408人からなる独立した前向きコホート（追跡中央値10.44年）で喫煙者におけるHR(ハザード比)を算出した。(非喫煙者のHR=1.00とした)

	ライト スモーカー	ヘビー スモーカー
遺伝要因 高い	2.93	3.98
↕	1.79	3.27
遺伝要因 低い	1.17	2.08

肺がん

- 肺がん（扁平上皮がん、腺がん、小細胞がん、大細胞がん）の危険因子は喫煙（受動喫煙も含む）、アスベストへの暴露などの有害物質に長期さらされることである。禁煙を10年続けるとそのリスクは半分に減る。
- 扁平上皮がんは太い気管支にできやすいため、咳、痰、血痰が出現する。腺がんは気管支の末梢にできやすいため症状が少なく、がん検診で見つかることがある。
- 早期（ステージ1）で発見されても5年生存率は約80%であり、難治がんである。
- 肺がんはがん検診の効果のある5大がんの一つであるので遺伝学的検査で可能性が高いと判定された場合は検診を受けることが大切である。
- 肺がん予防は禁煙が一番効果がある。近年流行している新型タバコ（電子タバコと加熱式タバコ）にも発がん性があると報告されている。

閉経後乳がん

悪性がんの既往歴のないヨーロッパ系白人 (n=195,822、37~73歳) に対して生活習慣を評価し、2015~2019年までがんの発生について追跡調査した。1,926,987人年 (追跡中央値 = 10.2年) の追跡期間中に発生したがんは15,240人であった。最適な多遺伝子リスクスコア (PRS) を構築後、8種のがんのライフスタイルによる個人のリスクのHR(ハザード比)を算出した。

	生活習慣 良い	↔	生活習慣 良くない
遺伝要因 高い	1.75	2.44	2.64
↑↓	1.50	1.88	1.92
遺伝要因 低い	1.00	1.47	1.46

▶ 遺伝要因が高くても生活習慣が良ければリスクは抑えられる。

乳がん

- ・乳がんは女性ホルモンに大きく影響されるため、危険因子は初経年齢が早い、閉経年齢が遅い、出産経験がない、授乳経験がないなどがある。その他、閉経後の肥満、飲酒、運動不足、糖尿病の既往があるが、遺伝的な影響も知られ、第1親等（自分の親または子）で乳がん患者がいるとそのリスクが上がる。
- ・痛みを伴わない腫瘤（しこり）やがん検診で見つかることが多い。症状としては乳頭からの出血や乳首や乳輪のただれが出現することがある。
- ・早期に診断して治療すれば予後は良好ながんである。
- ・がん検診の効果のある5大がんの一つであるので遺伝学的検査で可能性が高いと判定された場合は検診を受けることが大切である。
- ・予後の悪い乳がん（ホルモン受容体陰性かつHER2陰性）に対し2022年に抗PD-1抗体薬が我が国で使えるようになり、その有効性が示されている。



前立腺がん

Health Professionals Follow-up Study (1993-2019年) および Physicians' Health Study (1983-2010年) において、遺伝子型を決定した男性12,411人を前向きに追跡した。最適な多遺伝子リスクスコア (PRS) を構築後、ライフスタイルによる個人のリスクのHR(ハザード比) を算出した。健康的なライフスタイルは、健康的な体重、活発な身体活動、禁煙、健康的な食事によって定義された。

	生活習慣 良い	↔	生活習慣 良くない
遺伝要因 高い	3.23	3.58	5.88
↕	2.35	2.47	2.88
遺伝要因 低い	1.00	1.05	0.70

▶ 遺伝要因が高くても生活習慣が良ければ致命的な前立腺がんリスクは抑えられる。

前立腺がん

- 前立腺がんの危険因子は家族歴と高齢であるが、ゆっくりと増殖することが多く、発症しないまま、天寿を迎える男性が多い。
- 早期の場合、症状がないが、次第に尿が出にくい、何度もトイレに行く、残尿感があるといった前立腺肥大症に似た症状を呈す。
- 非常に予後の良好ながんであるが、遠隔転移があると予後が悪い。特に骨に転移すると激痛を伴う。
- 早期発見のため血液中のPSA（前立腺特異抗原）を測定することがあるが、前立腺肥大症や前立腺炎でも上昇するので過剰な診断になることがある。



子宮頸がん

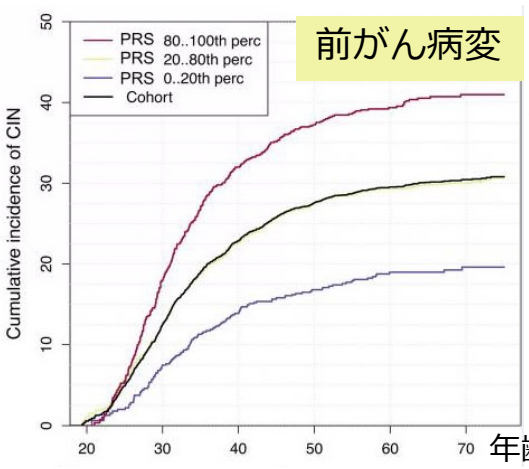
- 子宮頸がんは出産可能時期に発症することが多く、問題となっている。多くは性交渉を介して感染するヒトパピローマウイルス(HPV)が原因である。感染力は強いが感染しても多くは排除される（1割が継続感染）危険因子は喫煙である。
- 子宮頸がんになる前は症状がないが、がんになるとおりもの、不正性器出血、性交時の出血などが出現する。
- 子宮頸がんは、がん検診の効果のある5大がんの一つであり、早期に診断して治療すれば予後は良好ながんである。
- 初めての性交渉前にHPVワクチンを接種すると予防効果が高い。しかし、ワクチン接種を受けたとしても、定期的ながん検診の受診が大切である。
- HPVワクチンの定期接種は、小学校6年生から高校1年生の女子が対象であり、2022年よりその勧奨が再開された。



子宮頸部HPV感染、前がん病変およびがんの多遺伝子リスクスコアは個別化検診の可能性を示す：2つの方法の比較

背景・方法

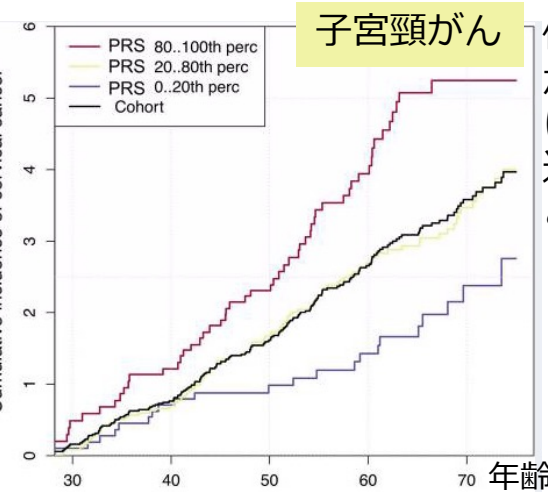
子宮頸がんでは宿主とHPVの相互作用に関与する遺伝的要因の証拠はほぼ不明である(染色体6p21.3上のヒト白血球抗原 (HLA) 遺伝子座を除く) Estonian Biobankの女性集団 (691人の子宮頸がん症例と13,820人の対照) を用いて、子宮頸がんに対する2つのPRSを構築して検証し、2つの方法 (LDPredとBayesRR-RC) を用いて、子宮頸部前がん病変 (CIN) 、がん、ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染の発生を予測する際の有用性を評価した。



前がん病変

結果

使用データセットでは平均して約1%の女性が70歳までにがんと診断されたが、遺伝リスクの高い女性は、15年早い55歳までに同じ累積リスクレベルに達した。同様に、平均して約30%の女性が70歳までにCINと診断されたが、遺伝的リスクの高いの女性は40歳前に同じ累積罹患率に達した。この結果は、遺伝的リスク推定が、がん検診に利用できることを示唆している。



子宮頸がん



子宮頸部がんの原因として、HPV感染が大きいいため、がん感受性遺伝子がHPV感染感受性遺伝子と同一視される。また、HPVの感染力の強さからこれら感受性遺伝子は、感染持続性を規定する遺伝子と推察される。以上より、子宮頸部がんの遺伝学的リスクの高い人は感染継続する可能性が高いと想定し、予防が重要となる。

肝臓がん

- 肝臓がんの原因の多くはB型肝炎ウイルスまたはC型肝炎ウイルスの持続感染であり、危険因子は肥満、脂肪肝、糖尿病、アルコール摂取、喫煙であるが、いずれの因子も肝炎から肝硬変を経て肝臓がんの発症に関わる。

- 発症すると肝肥大や黄疸の進行が見られる。



- 再発の多いがんとなるため肝炎の治療・ウイルスの除去を行い早期に進展リスクを軽減することが大切である。
- ウイルスに感染した血液に触れないことが感染防御になる。
- B型肝炎ウイルスにはワクチンがあるがC型にはない。

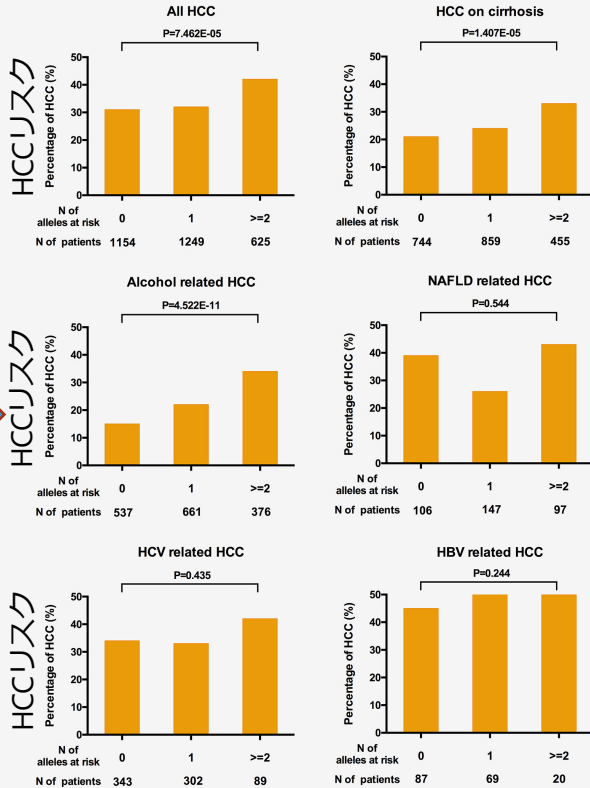
肝細胞がんの危険因子としてのPNPLA3およびTM6SF2変異体は基礎肝疾患の様々な病因や重症度にも関わる

背景

肝細胞がん（HCC）と再現性よく関連する一塩基多型（SNP）はほとんどない。目的は、9つのSNPと肝細胞がん発生との関連を検証すること。

結果

アルコール関連HCC患者では、リスクアレルの数が増えるにつれてHCCリスクが増加（リスクアレル1個 vs リスクアレルなし OR = 1.88 [CI95%: 1.29-2.75], $p = 0.001$ 、リスクアレル2個以上 vs リスクアレルなし OR = 4.30 [CI95%: 2.85-6.48], $p = 3.2E-12$ ）。



リスクアレルの数 リスクアレルの数

肝臓がんの遺伝リスクが高い人はアルコールに影響されやすい（左中図）。節酒を指導すべき。C型やB型肝炎ウイルスは遺伝リスクが少なくても、強くがんの発生に影響することから（左右下）肝臓がんの遺伝リスクが低い人においても肝炎の治療は優先すべきである。

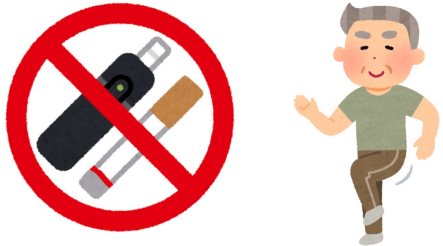
膵臓がん

悪性がんの既往歴のないヨーロッパ系白人 (n=195,822、37~73歳) に対して生活習慣を評価し、2015~2019年までがんの発生について追跡調査した。1,926,987人年 (追跡中央値 = 10.2年) の追跡期間中に発生したがんは15,240人であった。最適なPRS候補を構築後、8種のがんのライフスタイルによる個人のリスクのHR(ハザード比)を算出した。

	生活習慣 良い	↔	生活習慣 良くない
遺伝要因 高い	2.10	3.12	4.41
↕	1.51	2.43	2.97
遺伝要因 低い	1.00	1.53	1.76

▶ 遺伝要因が高くても生活習慣が良ければリスクは抑えられる。

膵臓がん

- 膵臓がんの危険因子は肥満、喫煙、飲酒、家族歴があり、リスクを高める関連疾患として、糖尿病、慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)がある。
- 予防としては、禁煙、膵炎予防（肥満とならない、中性脂肪値を下げる、節酒）が挙げられる。
- 膵臓がんは特徴的な症状はないが、進行すると上腹部痛、背部痛、食欲不振、体重減少、黄疸などを示す。
- 予後の悪い難治がんであるが、指針で定められる検診はない。高齢者の急な糖尿病の発症や増悪で発見されることもある。

CONTENTS

1. がんの統計
2. 各種がんと予防
3. ロールプレイ
4. TAKE HOME MESSAGE

がんに着目した保健指導ワーク



30代女性

遺伝学的検査結果

【体質】

アルコール紅潮反応：ヘテロ
ニコチン依存症：ワイルド

【リスクの高い疾患】

大腸がん

【基本情報】

BMI 23.0

(身長158.0cm /体重57.5kg)

血圧120/72mmHg

既往歴・治療中の疾患：なし

家族歴：なし

気になる疾患：大腸がん

【日常生活】

ストレスチェック：ストレス高

食生活：Uberで済ませることが
多い

運動：運動は苦手

気になる疾患で大腸がんをあげていますね。



そうなんですよ。
叔父が大腸がんで亡くなってまして・・・
今回、遺伝学的検査を受けて大腸がんがHIGHリスク
に上がっているのです、心配になってしまって・・・

そうだったんですね。
それは心配になりますよね。



そうなんですよ。
生活習慣を治したいとは思いますが・・・
仕事も忙しくて・・・
ストレステストも引っかかってそれどころじゃ
ないです・・・

毎日ご苦労様です。お忙しいんですね。

忙しくても少し歩幅を少し大きくするとか、身体活動を活発にすることを心がけてみてください。次にAさんのカラダが一番なので、休息をしっかりとってくださいね。



はい・・・。
ありがとうございます。

Aさんがリラックスできることは何かありますか？



なんだろう・・・
やっぱり湯船にゆっくり浸かったり、アロマを
焚いて寝ることかな。
あとは、マッサージに行くことかな。

ストレス社会で大腸がんリスク上昇

日本で行われた直腸がんとストレスの関連についての研究です。

中等度および重度の心理的ストレスを受けてるグループは・・・

直腸がん罹患リスク 2.16倍



「心理的ストレス」がおそらく、食事・睡眠・喫煙・飲酒・肥満などの生活習慣を介して、直腸がんのリスクが上昇することが示唆されました。

日頃の健康のためにも、数十年後のがん予防のためにも、普段の心理的ストレスは溜めすぎないように過ごしましょう。

参考論文DOI: 10.1038/srep40363

35

マッサージいいですね。
ストレスを溜めないことが、Aさんの生活習慣を整えるきっかけになってくれるんだと思いますよ。
ぜひ、自分自身を喜ばせてあげてくださいね。



ありがとうございます。
このあとマッサージを予約しようと思います。

CONTENTS

1. がんの統計
2. 各種がんと予防
3. ロールプレイ
4. TAKE HOME MESSAGE

TAKE HOME MESSAGE

- がん全般の予防には禁煙、節度のある飲酒、バランスの良い食事、身体活動、適正な体形の維持、感染予防が有効。
- 感染予防以外の5つの習慣だけでも心がけ、実行している人は、全くしていない、もしくは1つしか実行しない人に比べて、男性で43%、女性で37%、がんになるリスクが低くなる。

5つの習慣に気を付けることでがんの4割が予防できたとしても6割残るので、がん検診などを利用して早期発見・治療に努めましょう！

この5つの健康習慣しやうかんを実行することで
がんになるリスクは
ほぼ半分に減少します！



- あ ルコールひかは控えめに
- い やだ! たばこ
- う んどうする
- え いようバランスの良い食事
- お もすぎず、軽すぎない体重