

高血圧症とがん罹患の関連性に関する後ろ向きコホート研究

- 1) 鳥取大学医学部医学科 社会医学講座環境予防医学分野 (主任 岸本拓治教授)
- 2) 鳥取大学医学部保健学科 基礎看護学講座

南前恵子^{1, 2)}, 岡本幹三¹⁾, 尾崎米厚¹⁾, 嘉悦明彦¹⁾, 岸本拓治¹⁾

A retrospective cohort study on a relationship between cancer incidence and hypertension

Keiko MINAMIMAE^{1,2)}, Mikizo OKAMOTO¹⁾, Yoneatsu OSAKI¹⁾,
Akihiko KAETSU¹⁾, Takuji KISHIMOTO¹⁾.

- 1) *Division of Environmental and Preventive Medicine, Department of Social medicine, Faculty of Medicine, Tottori University.*
- 2) *Department of Fundamental Nursing, School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University.*

ABSTRACT

In order to investigate the relationship between cancer incidence and hypertension, a retrospective cohort study had been performed in Tottori Prefecture in Japan. The subjects were chosen among people who received health examination in each community from January 1992 to December 1998. The initial received health examination was set as the start point of the observation period. We selected a total of 30,148 peoples of over 40 years of age without cancer within 2 years of the initial health examination. Cancer incidence was identified by record linkage with the cancer registry in Tottori prefecture. Total observation years were 139,231 person years. Cox proportional hazard regression models were used to test a relationship between cancer incidence and hypertension after adjustment for sex, age, smoking status, body mass index, and alcohol consumption. In this study period, 190 men and 175 females had been diagnosed cancer. Men who had borderline hypertension had a hazard ratio (HR) of 1.04 (95 % IC 0.65-1.68) that was higher than normal. Men with untreated hypertension had HR of 0.98 (95 % IC 0.57-1.68), while men with treated hypertension had HR of 0.63 (95 % IC 0.28-1.41). Females who had borderline hypertension had HR of 1.11 (95 % IC 0.69-1.78). Females with untreated hypertension had HR of 1.32 (95 % IC 0.78-2.21), and females with treated hypertension had HR of 1.01 (95 % IC 0.44-2.36). These HR were not statistically significant. These results suggested that there were no significant relationship between cancer incidence and hypertension in this cohort.

(Accepted on May 31, 2004)

Key words : cancer incidence, hypertension, retrospective cohort study, cancer registry, antihypertensive medication.

はじめに

1975年に、Dyer ら¹⁾がコホート研究によって高血圧症とがん死亡とは関連があるという結果を発表して以来、高血圧症とがんの関連性に関する研究は多数報告されている。高血圧症とがん死亡²⁻¹¹⁾、高血圧症とがん罹患^{5, 7, 9, 12-15)}、降圧剤服用とがんリスク¹⁶⁻²⁵⁾など、さまざまな視点で研究されている。しかし、研究結果は高血圧症とがんの強い関連性を提示したものもあるが^{1, 4, 9, 10, 12, 15)}、関連性の傾向を示唆するにとどまっているものも多い^{3, 5, 7, 8, 13)}。研究結果の信頼性を疑問視するものもあり^{2, 6)}両者の関連についての結論は出ていない。

また、降圧剤とがんとの関連性も研究されている。降圧剤ががんリスク全般またはある特定の部位がんを増加させるという報告もあるが^{16, 17, 20, 22)}、増加させないという報告もある^{18, 23, 24)}。降圧剤の種類によるがんリスクの差に関する研究もなされているが、差がないという報告が多い^{19, 25)}。

こうした降圧剤の影響を排除し、高血圧症そのものの影響によるがんリスクを検討するためには、高血圧症と降圧剤治療とを区別する必要がある。多くのコホート研究では、がんリスクを算出するときに降圧剤の使用を影響因子として調整するにとどまっている^{4, 7, 9, 12, 14)}。がんリスクを高血圧症と降圧剤治療患者を明確に分けて分析しているのはPeetersら⁸⁾であるが、がん罹患ではなくがん死亡によって検討している。

高血圧症とがんの関連性を研究するとき、がん死亡よりもがん罹患をアウトカムとするほうがより正確である⁸⁾。がん罹患患者が必ずしもがんによって死亡するとは限らないし、高血圧症であれば心血管疾患によって死亡することも多いと考えられるからである。しかし、がん罹患を把握する手段が少ないことから、高血圧症とがん死亡の関連を調査した研究が多く、がん罹患との関連を分析したものは少ない。

がん罹患状況を把握するためには、地域がん登録の活用が有効である。また、健康情報は、昭和57年より施行された老人保健法による基本健康診査（以下、基本健診）の蓄積データの活用が有用である。両者の活用により地域がん登録と基本健診のデータとを記録照合する事によりがん罹患のリスク解析が可能となる²⁶⁾。そこで、われわれは

高血圧症そのもののがん罹患への影響を明らかにするために、地域がん登録を活用し、高血圧症と降圧剤治療患者を区別してがん罹患の関連性について後ろ向きコホート研究を行った。

対象と方法

1992年から1998年にかけて鳥取県の基本健診を受診した40歳以上30,945人のうち初回受診時のがんに罹患していた者553人と、初回受診後2年以内になんにも罹患した者244人を除外した30,148人を対象とした。男性が10,230人(33.9%)、女性が19,918人(66.1%)であった。観察開始は対象者のそれぞれの初回受診日とし、がん罹患の診断日または1998年12月31日を観察終了とした(図1)。がん罹患の同定は、鳥取県地域がん登録と記録照合して行った。平均観察期間は 4.6 ± 1.9 年(平均値 \pm 標準偏差)、総観察人年は139,231人年であった。初回受診時の平均年齢は男性 61.8 ± 9.4 歳、女性 60.6 ± 9.4 歳であった。10歳ごとの年齢階級別罹患率は人年法により人口10万対の値を求めた。

初回の健診受診時の身長、体重、血圧値、喫煙習慣、飲酒習慣に関する情報をデータとして使用した。Body Mass Index (BMI) は体重(kg) / 身長(m)²で算出した。喫煙習慣は喫煙経験により3群に分類した。喫煙した経験のないものを非喫煙とし、喫煙していた経験はあるが現在は喫煙していない者を過去喫煙、現在喫煙しているものを現在喫煙とした。飲酒習慣は毎日の飲酒量によって、1日につき3合未満と3合以上に分類した。

血圧値の分類はWHOの1978年の診断基準を採用した。つまり、正常血圧(収縮期血圧139 mmHg以下でかつ拡張期血圧89 mmHg以下)、境界域高血圧(収縮期血圧140~159 mmHg、または拡張期血圧90~94 mmHg)、高血圧(収縮期血圧160 mmHg以上、または拡張期血圧95 mmHg以上)である。この診断基準に従って、初回受診時の血圧値と高血圧治療状況により正常血圧群、境界域群、非治療の高血圧群、治療中の高血圧群の4群に分類した。高血圧治療中(降圧剤服用中)の者は血圧値にかかわらず、すべて治療中の高血圧群に分類した。

高血圧症のがん罹患に対するリスクは、Cox比例ハザード回帰分析を行い、正常血圧群を1.0としたハザード比と95%信頼区間を求めた。

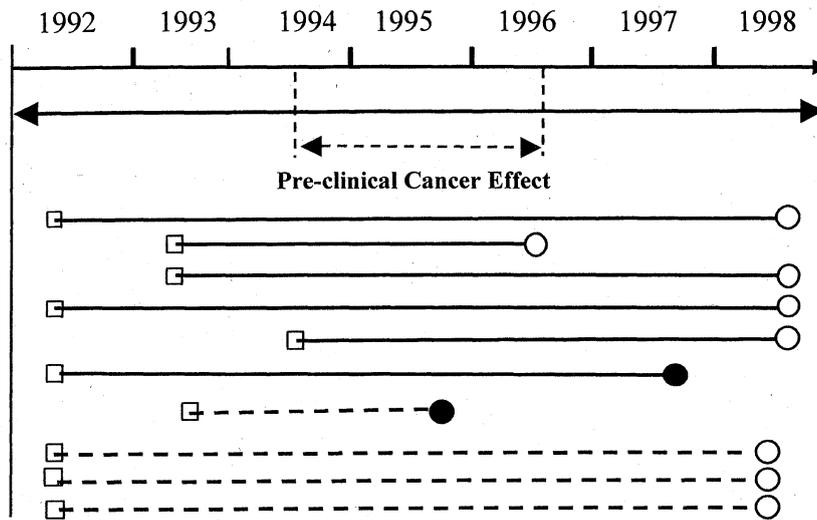


図1 がん罹患と高血圧に関する後ろ向きコホート研究デザイン

□ 観察開始 (初回受診) ● がん罹患
○ 観察終了 (打ち切りを含む)

表1 対象者の属性 (初回受診時)

	総数	男性	女性
	n=30,148	n=10,230	n=19,918
年齢(歳)	61.0±9.4	61.8±9.4	60.6±9.4
観察期間(年)	4.6±1.9	4.4±1.9	4.7±1.8
受診回数	3.8±2.3	3.5±2.2	4.0±2.3
BMI	22.7±3.0	22.6±2.8	22.7±3.9
収縮期血圧(mmHg)	133.1±18.1	134.5±18.0	132.4±18.1
拡張期血圧(mmHg)	78.2±10.7	79.9±10.8	77.3±10.5

平均値±標準偏差

統計学的解析には、統計プログラムパッケージ SPSS (Version 11) を使用した。

なお、本研究は鳥取大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

結 果

1. 対象者の特性

対象は30,148人で女性が66.1%であった。平均観察期間は4.6±1.9年、初回受診時の平均年齢は男性61.8±9.4歳、女性60.6±9.4歳、平均の受診回数は3.8±2.3回、BMIは22.7±3.0、収縮期血圧133.1±18.1 mmHg、拡張期血圧78.2±10.7 mmHgであった(表1)。

初回受診時の血圧分類は正常血圧群が最も多く、非治療の高血圧群が最も少なくなっている。年齢階級別には年齢が高くなると正常血圧群の割合が少なく、治療中の高血圧群が多くなっている。特に、70歳以上では治療中の高血圧群の割合が他の年代に比べて高い(表2)。各血圧分類の平均血圧値の平均は正常血圧群が収縮期血圧122.6±11.4 mmHg、拡張期血圧73.2±6.5 mmHg、境界域群が収縮期血圧146.5±6.5 mmHg、拡張期血圧84.5±6.9 mmHg、非治療の高血圧群が収縮期血圧163.6±12.8 mmHg、拡張期血圧93.8±9.0 mmHg、治療中の高血圧群が収縮期血圧148.8±16.4 mmHg、拡張期血圧74.9

表2 年齢階級別の血圧分類の人数

		正常血圧群	境界域群	非治療の高血圧群	治療中の高血圧群
男性	総数	6,031(59.0)	2,026(19.8)	862(8.4)	1,311(12.8)
	40-49歳	1,193(81.5)	163(11.1)	77(5.3)	31(2.1)
	50-59歳	1,254(65.8)	334(17.5)	159(8.3)	160(8.4)
	60-69歳	2,749(53.6)	1,126(21.9)	482(9.4)	775(15.1)
	70歳以上	835(48.3)	403(23.3)	144(8.3)	345(20.0)
女性	総数	12,542(63.0)	3,490(17.5)	970(4.9)	2,916(14.6)
	40-49歳	2,681(87.0)	245(7.9)	68(2.2)	88(2.9)
	50-59歳	3,788(71.0)	826(15.5)	218(4.1)	500(9.4)
	60-69歳	4,767(55.7)	1,778(20.8)	502(5.9)	1,509(17.6)
	70歳以上	1,306(44.3)	641(21.7)	182(6.2)	819(27.8)

() 内の数値は%

表3 喫煙、飲酒習慣別人数

	喫煙習慣			飲酒習慣	
	非喫煙	喫煙	過去喫煙	3合未満/日	3合以上/日
男性	3,022(34.0)	3,701(41.6)	2,165(24.4)	9,705(94.9)	525(5.1)
女性	17,523(98.5)	209(1.2)	58(0.3)	19,909(100.0)	9(0.0)
総数	20,545(77.0)	3,910(14.7)	2,223(8.3)	29,614(98.2)	534(1.8)

() 内の数値は%

± 10.5 mmHgであった。

喫煙習慣について、男性は現在喫煙者が41.6%と最も多いが、女性は98.5%が非喫煙者であった。飲酒習慣は3合以上の者は男性で5.1%、女性は9人のみであった(表3)。

2. がん罹患の状況

観察期間中にかんに罹患したのは男性190人(1.9%)、女性175人(0.9%)の合計365人(1.2%)であった。罹患率は男性421.1(対10万人)、女性は185.9であった。年齢階級別では、男性の70歳以上を除いて、年齢階級が上がるると罹患率も高くなっている(表4)。

観察期間中にかんに罹患した人の血圧分類は、男性は正常血圧群112名(58.9%)、境界域群42名(22.1%)、非治療の高血圧群11名(5.8%)、治療中の高血圧群25名(13.2%)で、女性は正

表4 年齢階級別がん罹患状況

	男性		女性	
	罹患数	罹患率	罹患数	罹患率
全体	190	421.1	175	185.9
40-49歳	9	148.2	10	74.7
50-59歳	27	308.8	51	197.7
60-69歳	126	548.1	84	201.5
70歳以上	28	382.9	30	226.7

罹患率：対10万人

常血圧群100名(57.1%)、境界域群40名(22.9%)、非治療の高血圧群9人(5.1%)、治療中の高血圧群26人(14.9%)であった。

3. 高血圧症とがん罹患の関連性

表5 Cox比例ハザード回帰分析によるがん罹患のハザード比 (多変量解析)

血圧分類	男性			女性		
	ハザード比	95%信頼区間	有意確率	ハザード比	95%信頼区間	有意確率
正常血圧	1.00			1.00		
境界域	1.04	0.65-1.68	0.873	1.11	0.69-1.78	0.659
非治療の高血圧	0.98	0.57-1.68	0.936	1.32	0.78-2.21	0.300
治療中の高血圧	0.63	0.28-1.41	0.255	1.01	0.44-2.36	0.975

年齢, BMI, 飲酒習慣, 喫煙習慣で調整して解析した

性別ごとの高血圧分類の単変量解析では, 男性の境界域群のハザード比は0.93 (95 % 信頼区間0.61-1.44), 非治療の高血圧群のハザード比は1.03 (95 % 信頼区間0.63-1.69), 治療中の高血圧群のハザード比は0.69 (95 % 信頼区間0.34-1.39), 女性の境界域群のハザード比は0.89 (95 % 信頼区間0.58-1.37), 非治療の高血圧群のハザード比は1.21 (95 % 信頼区間0.74-1.99), 治療中の高血圧群のハザード比は1.08 (95 % 信頼区間0.51-2.31) であった.

性別ごとに年齢, BMI, 飲酒習慣, 喫煙習慣で調整しハザード比を求めた. 男性は境界域群1.04 (95 % 信頼区間0.65-1.68), 非治療の高血圧群のハザード比0.98 (95 % 信頼区間0.57-1.68), 治療中の高血圧群0.63 (95 % 信頼区間0.28-1.41), 女性は境界域群1.11, (95 % 信頼区間0.69-1.78), 非治療の高血圧群1.32 (95 % 信頼区間0.78-2.21), 治療中の高血圧群1.01 (95 % 信頼区間0.44-2.36) であった (表5). これらの結果はいずれも有意ではなく, 高血圧症とがん罹患の関連性は認められなかった.

考 察

対象者の血圧は正常が最も多く男性に比べ女性の正常の割合が高かった. 治療中の高血圧の割合は年齢階級が上がるほど高くなり, 正常の割合は低下した. 観察期間中のがん罹患は1.2%であった. 年齢, BMI, 飲酒習慣, 喫煙習慣で調整した高血圧症によるがん罹患リスクの結果は男性の境界域群のハザード比が1.04でやや高く, 非治療の高血圧群, 治療中の高血圧群は1.0以下で, 治療中の高血圧群が最も低かった. それに対し, 女

性は3群ともハザード比が1.0以上で, 非治療の高血圧群が最もリスクが高く, 次いで境界域群, 治療中の高血圧群の順であった. いずれも有意ではなかった.

高血圧症の治療ががん罹患に影響するかについては, ほとんどの研究は交絡因子として調整しているだけであるが^{4,7,9,12,14}, Peetersら⁸)がオランダの女性について行った調査では, われわれと同じように高血圧治療中の女性と治療していない高血圧の女性に分けて比較している. 高血圧症の治療をしている女性もしていない女性も正常の女性に比べリスクが大きいと報告している. 彼らの調査では高血圧の定義は我々と同じだが, 境界域を正常としているので直接比較することはできない. しかし, かれらの結果はわれわれの女性の調査結果と一致している. Xieら⁹)の研究は高血圧の定義がわれわれと同じで境界域を分類して検討している. 境界域も, 高血圧も正常血圧よりがんリスクが高いと報告している.

男性の結果は女性と異なり, 高血圧症の治療をしている群が最もリスクが低かった. しかし, 男性を対象に高血圧症の治療をしている人を別の群として解析している研究はない. 降圧剤の発がん性を指摘する研究もあるが^{16,20,22}, 最近の研究はそれらを否定するものもある²³⁻²⁵). われわれの調査においても, 治療によってがんリスクは増加しないことを示した. Lindholmらは²⁵), 降圧剤の種類の違いによるがん罹患リスクを検討した結果から, 降圧剤を使用して積極的に血圧を適正に保つことががん罹患リスクを低下させるために重要であると述べている.

高血圧症ががんを発生させるメカニズムについ

てもいくつかの研究がなされている。高血圧症患者のリンパ球のデオキシリボ核酸は異常を起しやすいたことが原因とするものもあるが²⁷⁾、Hametは²⁸⁾高血圧患者における異常な細胞分裂などさまざまな仮説があるが、血圧の上昇そのものがどのようにがんの発生とかかわっているのか明らかではないとしている。

本研究はがん死亡ではなくがん罹患をアウトカムとしたもので、高血圧症との関連性をみるうえで、これまでの多くの研究のように、がん死亡をアウトカムとしたものより有効なものと考えられる。しかし、対象者中でのがん罹患者の把握率が結果に影響を与える。そのため、がん罹患患者を正確にとらえることが重要であり、がん登録の精度が問われる。がん登録はがんと診断した医師からの届出または死亡小票によって登録される。したがって、登録された患者のうち死亡小票ではじめて登録される患者数の割合 (Death Certificate Notification 以下DCN とする) が低いほどがん罹患の状況を正確に反映しており、がん登録の精度が高いといえる。一般にDCNは30%未満であることが要求されている。この研究の観察期間のDCNは1992年から1996年までは30%未満だが、1997年、1998年は30%を超えた。しかし、観察期間中の平均DCNは30%未満であり、がん登録の精度はある程度高いものと思われる。

この観察期間中の粗罹患率は男性421.1 (対10万人)、女性185.9で、同期間中における鳥取県の40歳以上のがんの粗罹患率が男性は1000前後、女性が600前後で推移しているのに比べて低い。また10歳ごとの年齢階級別の罹患率は、鳥取県では男女ともすべての年度で年齢階級が上がるほど増加している。しかし、この対象において女性は同様の傾向であるのに対し、男性は60-69歳が罹患のピークで70歳以上になると低下している。対象である基本健診受診者は任意に健康診断を受けた者であり、比較的健康に関心が高い健康な集団であり、healthy screenee effect²⁶⁾が働いていることが予想される。これらのことは、がん罹患に対する高血圧症のリスクを過少評価している可能性を示唆している。

観察開始から2年未満でがんを罹患したものは対象から除外した。これは、がんと診断される以前のがんの発生が血圧値に影響している可能性を考慮したからである (pre-clinical cancer effect)。

がんリスクと血圧の関連を調査した研究では、pre-clinical cancer effectを考慮していない研究もあるが、考慮したものはベースラインから短いもので2年間、長いものでは5年間を除外している^{7,8,14)}。今後、研究観察期間を延長して検討すべき課題だと思われる。

高血圧症の治療は、服薬のみならず生活習慣の適正化も含まれていることを考えると、生活習慣の適正化がリスク低下につながる可能性も否定できない。われわれの研究の対象者は、一般の集団よりも健康に関する意識が高いと考えられる。治療中の高血圧群がより適正な生活習慣をもっており、そのことががん罹患リスクを過小評価させている可能性もある。また、われわれの研究では平均観察期間が4.6年と比較的短いので、今後は追跡期間を延長しながら、より多い罹患数で関連性を解析する必要があると思われる。

結 語

1992年から1998年にかけて鳥取県の基本健診を受診した40歳以上の30,148人を対象として高血圧症とがん罹患に対するリスクをCox 比例ハザードモデルを用いて求めた。性によって年齢、BMI、飲酒習慣、喫煙習慣で調整し正常血圧に対する境界域、非治療の高血圧、治療中の高血圧のハザード比を算出した。結果は男女とも有意ではなく、この対象集団においては高血圧症とがん罹患の関連性は認められなかった。

本稿を終えるにあたり、終始懇切なるご指導と御校閲を賜りました鳥取大学医学部医学科社会医学講座健康政策医学分野・能勢隆之教授、基盤病態医学講座分子医動物分野・平井和光教授に心から感謝申し上げます。また、終始ご協力頂きました小林まゆみ研究補助員並びに教室員の皆様に深謝致します。資料を提供して頂きました鳥取県健康対策協議会がん登録委員会、および鳥取県保健事業団に御礼申し上げます。

なお本研究の一部は厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録の精度向上と活用に関する研究」(班長：津熊秀明)の研究補助金を受けた。

文 献

- 1) Dyer, A. R., Berkson, D. M., Stamlet, J., Lindbreg, H. A., and Srevens, E. (1975) High blood-pressure: a risk factor for cancer

- mortality? *Lancet* 1, 1051-1056.
- 2) Gillis, G. R., Hole, D. M., Maclean, D. S., Hawthorne, V. M., Watt, H. D., and Watkinson, G. (1975) High blood-pressure and cancer? *Lancet* 2, 612.
 - 3) Raynor, W. J. Jr., Shekelle, R. B., Rossof, A. H., Maliza, C., and Paul, O. (1981) High blood pressure and 17-year cancer mortality in the western electric health study. *Am J Epidemiol* 113, 371-377.
 - 4) Khaw, K. T. and Barrett-Connor, E. (1984) Systolic blood pressure and cancer mortality in an elderly population. *Am J Epidemiol* 120, 550-558.
 - 5) Grove, J. S., Nomura, A., Severson, R. K., and Stemmermann, G. N. (1991) The association blood pressure with cancer incidence in a prospective study. *Am J Epidemiol* 134, 942-947.
 - 6) Muldoon, M. F. and Kuller, L. H. (1993) Hypertension and cancer. Correlation or coincidence? *BMJ* 306, 598-599.
 - 7) Rosengren, A., Himmelman, A., Wilhelmsen, L., Branchog, L., and Wedel, H. (1998) Hypertension and long-term cancer incidence and mortality among Swedish men. *J Hypertens* 16, 933-940.
 - 8) Peeters, P. H. M., Noord, P. A. H., Hoes, A. W., and Grobbee, D. E. (1998) Hypertension, antihypertensive drugs, and mortality from cancer among women. *J Hypertens* 16, 941-947.
 - 9) Xie, L., Wu, K., Xu, N., Chen, D., Chen, J., and Lu, S. (1999) Hypertension is associated with a high risk of cancer. *J Hum Hypertens* 13, 259-301.
 - 10) Lee, S. Y., Kim, M. T., Jee, S. H., and Im, J. S. (2002) Does hypertension increase mortality risk from lung cancer? A prospective cohort study on smoking, hypertension and lung cancer risk among Korean men. *J Hypertens* 20, 617-622.
 - 11) Grossman, E., Messerli, F. H., Boyko, V., and Goldbourt, U. (2002) Is there an association between hypertension and cancer mortality? *Am J Medicine* 122, 479-486.
 - 12) Buck, C. and Donner, A. (1987) Cancer incidence in hypertensives. *Cancer* 59, 1386-1390.
 - 13) Inoue, M., Okayama, A., Fjita, M., Enomoto, T., Tanizawa, O., and Ueshima, H. (1994) A case-control study on risk factors for uterine endometrial cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res* 85, 346-350.
 - 14) Lindgren, A., Pukkala, E., Nissinen, A., Kataja, V., Notkola, I-L., and Tuomilehto, J. (2001) Cancer incidence in hypertensive patients in North Karelia, Finland. *Hypertension* 37, 1251-1255.
 - 15) Lindgren, A., Pukkala, E., Nissinen, A., and Tuomilehto, J. (2003) Blood pressure, smoking, and the incidence of lung cancer in hypertensive men in North Karelia, Finland. *Am J Epidemiol* 158, 442-447.
 - 16) Armstrong, B., Stevens, N., and Dool, R. (1974) Retrospective study of the association between use of rauwolfia derivatives and breast cancer in English women. *Lancet* 2, 672-675.
 - 17) Hole, D. J., Gillis, C. R., McCallum, P. R., McInnes, G. T., Mackinnon, P. L., Meredith, P. A., Muiyay, L. S., Robertson, J. W. K., and Lever, A. F. (1988) Cancer risk of hypertensive patients taking calcium antagonists. *J Hypertens* 16, 119-124.
 - 18) Hole, D. J., Hawthorne, V. M., Isles, C. G., McGhee, S. M., Robertson, J. W., Gillis, C. R., Wapshaw, J. A., and Lever, A. F. (1993) Incidence of and mortality from cancer in hypertensive patient. *BMJ* 306, 609-611.
 - 19) Fletcher, A. E., Beevers, D. G., Bulpitt, C. J., Coles, E. C., Dollery, C. T., Ledingham, J. G., Palmer, A. J., Petrie, J. C., and Webster, J. (1993) Cancer mortality and atenolol treatment. *BMJ* 306, 622-623.
 - 20) Pahor, M., Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Corti, M-C., Salive, M. E., Cerhan, J. R., Wallace, R. B., and Havlik, R. J. (1996) Calcium-channel blockers and incidence of

- cancer in aged populations. *Lancet* 348, 493-497.
- 21) Jick, H., Jick, S., Derby, L. E., Vasilakis, C., Myers, M. W., and Meier, C. R. (1997) Calcium-channel blockers and risk of cancer. *Lancet* 349, 525-528.
- 22) Heath, C. W. Jr., Lally, C. A., Calle, E. E., McLaughlin, J. K., and Thun, M. J. (1997) Hypertension, diuretics, and antihypertensive medication as possible risk factors for renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 145, 607-613.
- 23) Trenkwalder, P., Hendricks, P., and Hense, H. W. (1998) Treatment with calcium antagonists does not increase the risk of fatal or non-fatal cancer in an elderly mid-European population: results from STEPHY II. Star-berg Study on Epidemiology of Parkinsonism and Hypertension in the Elderly. *J Hypertens* 16, 1113-1116.
- 24) Shapiro, J. A., Williams, M. A., Weiss, N. S., Stergachis, A., LaCroix, A. Z., and Barlow, W. E. (1999) Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 149, 521-530.
- 25) Lindholm, L. H., Anderson, H., Ekblom, T., Hansson, L., Lanke, J., Dahlof, B., Faire, U., Forsen, K., Hedner, T., Linjer, E., Schersten, B., Wester, P-O., and Moller, T. (2001) Relation between drug treatment and cancer in hypertensive in the Swedish trial in old patient with hypertension 2 : a 5-year, prospective, randomized, controlled trial. *Lancet* 358, 539-544.
- 26) 岡本幹三, 岸本拓治, 尾崎米厚, 嘉悦明彦. (2004) 健診データとがん登録データのレコード・リンケージによる後ろ向きコホート研究への活用. *JACR MONOGRAPH* 9, 32-37.
- 27) Norden, A., Schersten, B., Thulin, T., Pero, R. W., Bryngelsson, C., and Mitelman, F. (1975) Hypertension related to D.N.A repair synthesis and carcinogen uptake [letter]. *Lancet* 2, 1094.
- 28) Hamet, P. (1996) Cancer and hypertension; an unresolved issue. *Hypertension* 28, 321-324.