

厚生科学研究費

がん克服新10年戦略研究事業

研究課題：疫学に基づくがん予防に関する研究

平成11年度 総括研究報告書

主任研究者 富永 祐民

総 括 研 究 報 告 書

厚生省研究費補助金（がん克服戦略）
総括研究報告書

疫学に基づくがん予防に関する研究

主任研究者 富永祐民 愛知県がんセンター研究所長

研究要旨 わが国で最も多い胃がんと現在急増しつつある肺がんをとりあげ、疫学、臨床病理学的立場から、がん予防に関する研究を行った。胃がんについては5,373人の胃内視鏡検査受診者を長期間（平均10.0年）追跡し、延べ116例の新発生胃がんを把握し、萎縮性胃炎と胃がんリスクの関係を詳細に解析した。萎縮性胃炎「なし群」と比べた「あり群」の胃がんの相対危険度は1.73であったが、これを観察期間別に比較すると6年未満で大きく、6年以上では小さくなる傾向がみられた。某職域の検診受診者3,007人を対象として、9年間の血清ペプシノーゲン(PG)値I/IIの変化とHelicobacter pylori(Hp)感染の有無と変化の関係を解析した。その結果、Hp陰性者の陽転率は0.70%/年、Hp陽性者の陰転率は0.79%/年となった。PG I/II比は陰性→陽性群で1.0減少、陽性→陰性群で1.0増加し、Hp感染の変化とPG I/II比の間に関連がみられた。スナネズミを用いた動物実験からMNUのみならず、MNNGを用いてもHp感染の胃がんリスク増強作用と除菌による胃がんリスクの低下効果を証明した。一方、肺がんについては肺がんの高率地域の大阪と沖縄および低率地域の長野の3地区で組織型別に肺がんの危険因子を解明するための大規模な患者・対照研究を行った（肺がん症例1,118例、対照症例1,062例）。喫煙の肺がんに対するリスク（オッズ比）を組織型別に計算したところ、男（女）では扁平上皮がん27.1（6.4）、腺がん2.8（1.3）、小細胞がん11.4（8.7）であった。また、肺がんの1次予防を目指して、大都市の1職域を対象にして、対照工場をおいた喫煙習慣に対する介入試験を開始した。

分担研究者	所属施設名	職名
菊地正悟	愛知医科大学公衆衛生	教授
立松正衛	愛知県がんセンター研究所	部長
祖父江友孝	国立がんセンター研究所	室長
大島 明	大阪府立成人病センター	部長

A. 研究目的

これまでの疫学的研究からヒトの発がんには喫煙や食習慣などの生活習慣の寄与度が大きいことが明らかにされている。そこで、本研究においては食生活、喫煙などの生活習慣と密接な関係があり、かつ日本人が現在なお最もかかりやすい胃がんと近年わが国で急増しつつある肺がんを対象として、危険因子解明のための大規模な疫学的

研究、疫学的研究を裏付けるような病理学的研究、ひいてはがんの1次予防に向けての介入研究を行う。

①胃がんについては食生活などの生活習慣、Hp感染と胃がん、およびその高危険病変である萎縮性胃炎との関係を大規模なコホート研究によって調べると共に、動物実験によりHp感染と胃がんの因果関係、除菌による胃がん発生の予防効果を調べる。

②肺がんは組織型により増減傾向が異なり、喫煙との関連性にも差がみられるため、肺がんの高率地域と低率地域で大規模な患者・対照研究を実施して、組織型別に危険因子を明らかにし、きめの細かい予防対策を立てる。また、肺がんの1次予防を目指

して、これまで喫煙対策が進んでいない職域での禁煙支援システムを開発し、喫煙行動に対する介入試験を実施し、その効果を評価する。

B. 研究方法

(1) 胃がんの予防に関する臨床病理疫学的研究

胃がんについては1985年から1989年にかけて愛知県がんセンター病院消化器内科を受診し、胃内視鏡検査を受けた患者の内、胃がんの既往、胃切除術を受けた者などを除く5,373人を追跡対象として、病院における病歴調査、対象者に対する定期的なアンケート調査、地域がん登録資料との照合などにより新発生胃がん患者を把握し、ベースライン検査実施時の生活習慣、萎縮性胃炎所見などとその後の胃がんリスクの関係を統計学的に解析した。さらに、某職域の健診受診者の内、1989年と1998年に2回検診を受診し、残余血清を持ち行いて血清ペプシノゲンI(PGI)とII(PGII)、Hp抗体を測定し得た39-83歳の3,007人を追跡対象とし、Hp感染の経時変化とPGI/PGII比の変化(萎縮性胃炎の進行度)の関係を分析した。なお、血清PGIとPGIIはダイナボット社製のRIABEADキットで測定し、Pilika Plate G Helicobacter IIを用いてHp IgG抗体を測定してHp感染の有無を推定した。Hp Ig抗体価が12.5以上で20.0未満のHp感染の境界値の症例を除き、Hp感染の明らかな陰性者と陽性者2,193人を今回の解析対象とした。胃がんの疫学的研究と併せてHpと胃がんの関係を解明するために7週齢の雄生スナネズミ(Mongolian gerbilis)を用いた発がん実験を行った。これまでにMNUとMNNGを用いて発がん実験を行い、Hpの胃発がん増強効果の普遍性を確認したので、薬物(Lanprazole, Amoxillin, Clarithromycinの3剤)を用いて除菌効果を調べた。

(2) 肺がんの予防に関する疫学的研究

肺がんについては死亡率が高率な大阪府と沖縄県および死亡率が低率の長野県の3地域において組織型別に肺がんの危険因子を解明するための大規模な肺がんの患者・

対照研究を行った。1996年1月から1998年6月までの間に3地区で肺がん症例1,261例(男900例、女361例)、病院対照患者3,569例(男2,151例、女1,418例)を集積した。集積症例の内、対照群から喫煙関連疾患、喫煙歴不明例、40歳未満と79歳以上の症例を除いた肺がん症例1,118例(男812例、女306例)、病院対照患者1,062例(男576例、女486例)を解析対象とした。これらの症例に基づき、性別、組織型別に喫煙に対する肺がんの年齢調整オッズ比を計算すると共に喫煙、肺疾患の既往、職業などの肺がんに対する寄与率を計算した。また、肺がんの1次予防を目指して、喫煙対策が十分進んでいない大都市の1職域の2工場を対象として、分煙および禁煙支援方法の開発、喫煙行動に対する介入試験の準備を終了し、介入試験を開始した。

(倫理的配慮) 疫学調査の対象者については研究目的、方法などを十分説明し上で調査を行っている。職域にあっては保健組合、衛生管理者とも十分相談して承諾を得た上で調査を行っている。また、質問票などの調査資料は厳重に保管・管理し、保存血清を用いた検査では氏名を伏せて番号、略号化するなど、プライバシーの保護に十分配慮している。動物実験にあっては必要最低限の動物を使用し、動物管理規約に基づき、動物に苦痛を与えないように配慮した。

C. 研究成果

(1) 胃がんの予防に関する臨床病理疫学的研究

①愛知県がんセンター病院において胃内視鏡検査を受けた者の内胃がん、胃切除患者を除く5,373人を長期間(平均10.0年)追跡し、延べ116例の新発生胃がんを把握し、萎縮性胃炎と胃がんリスクの関係を詳細に解析した。萎縮性胃炎所見「なし群」と比べた何らかの萎縮性胃炎所見「あり群」の胃がんの相対危険度(RR)は1.73(95%信頼区間=0.87-3.45)であったが、RRは1991年をピークとしてその後低下する傾向が観察された。そこでベースライン検査実施後の期

間別にRRを計算したところ、RRは6.5年未満で大きく(RR=3.61)、6.5年以上では小さく(RR=1.19)なる傾向がみられた。さらに、萎縮性胃炎の程度と広がり別にみると、胃癌リスクは中等度で最も大きく、高度では低下する傾向がみられた。また、ベースライン検査時に胃ポリープ所見がみられた群では6.5年未満でRRが高く(RR=2.23)、6.5年以上で低くなる(RR=0.42)傾向がみられたが、いずれも統計学的には有意有意ではなかった。また、萎縮性胃炎所見の有無と喫煙、飲酒、食習慣などの生活習慣因子を同時に考慮した解析を行い、両者の間に弱い相互作用があることを明らかにした。

②某職域の検診受診者の内、1989年と1998年の2回の残余血清を用いて血清ペプシノーゲン(PG)I,II値とHelicobacter pylori(Hp)抗体を測定できた3,007人の内、Hp抗体価が境界域(12.5-20.0)の者を除く2,193人を対象として、9年間のPGI/II値の変化とHp感染の変化の関係を調べた。その結果、Hp抗体陰性→陽性(陽転率)は0.70%/年であり、Hp抗体陽性→陰性(陰転率)は0.79%/年であることがわかった。また、Hp感染の陽転者ではPGI/II比低下傾向がみられ、陰転者では上昇傾向がみられるなど、Hp感染の変化とPGI/II比の変化の間に関連がみられた。

③スナネズミを用いた動物実験からN-methyl-N-nitrosourea(MNU)とN-methyl-N'-nitroso-N-nitrosoguanidine(MNNG)を用いた発がん実験でHp感染の発がん増強作用の普遍性が証明された。さらに、ヒトのHpの除菌療法を参考に、プロトンポンプ阻害薬のランソプラゾール(LPZ)、抗生物質のアモキシリン(AMPC)とクラリスロマイシン(CAM)の3剤を使用して、動物実験モデルでHpの除菌による胃癌発生の予防効果が証明された。

(2)肺がんの予防に関する疫学的研究

④ 肺がんについては肺がんの高率地域の大阪と沖縄および低率地域の長野の3地区で組織型別に肺がんの危険因子を解明するための大規模な患者・対照研究の結果を解析したところ、非喫煙者に対する喫煙者の

肺がんに対する相対リスク(オッズ比)は男(女)では扁平上皮がんでは27.1(6.4)、腺がんでは2.8(1.3)、小細胞がんでは11.4(8.7)であった。このように、男女とも扁平上皮がんと小細胞がんでは喫煙との間に密接な関係が確認されたが、腺がんでは男女とも喫煙との関係は認められたものの弱かった。また、現喫煙者および過去に禁煙した者について、フィルター付きのたばこのみを吸っていた喫煙者と比べてフィルターなしのたばこを吸っていた喫煙者では肺がんリスクが扁平上皮がんでは1.7-2.0倍高く、腺がんでは僅かに高く(1.0-1.3倍)なっていた。さらに、肺がん全体に対する各危険因子の人口寄与危険率を計算してみたところ、男(女)では喫煙が54.9%(13.8%)、肺疾患の既往歴が4.9%(3.3%)、職業が6.1%(0.9%)となった。

⑤ 肺がんの1次予防を目指して、大都市の1職域2工場(1工場は積極介入群、他の1工場は対照群)の協力を得て喫煙習慣に対する介入試験を開始した。積極的介入職場のW工場(従業員692人)と対照職場のK工場(従業員777人)をとして、1999年1月にベースライン調査を実施した。回答者はW工場613名、K工場722名であった。ベースライン調査の喫煙状況は、W工場では喫煙者56.4%、禁煙者23.3%、非喫煙者20.0%であったのに対して、K工場では喫煙者63.7%、禁煙者16.1%、非喫煙者20.2%であり、すでに積極的介入職場の喫煙率が低く、禁煙率が高くなっていた。禁煙支援プログラムの中間結果をみると、W工場では52名が禁煙支援を受け、禁煙を開始した33名の6ヶ月後の喫煙状況をみると、禁煙継続28名、再喫煙2名、喫煙状況不明2名であった。すなわち、禁煙を希望する喫煙者の対する禁煙支援により全喫煙者の約1割が6ヶ月後にも禁煙していた。

D. 考察

(1)胃がんの予防に関する臨床病理疫学的研究

①わが国で最も多い胃がんについて、胃がんの高危険病変とみられている萎縮性胃炎

と胃がんの危険因子を解明すると共に、両者の関係を経時的に調べて自然歴を明らかにするために、多数の胃内視鏡検査の受診者を長期間追跡した。約5,400人の胃内視鏡検査実施者を長期間（平均追跡期間=10.0年）追跡し、新発生胃がんを116例把握した。このコホート研究では病歴、郵送アンケート調査、地域がん登録との記録照合により新発生胃がん患者を把握した。病歴、郵送によるアンケート調査では把握されず、地域がん登録との記録照合で把握された症例が約4分の1あったことから、この種のがんのコホート研究における地域がん登録との記録照合の有用性が確認された。ベースライン検査実施後数年で萎縮性胃炎なし群に対するあり群の胃がんのRRが低下してきたことは萎縮性胃炎所見の不安定性（数年で萎縮性胃炎なしからありに変化すること）を示唆している。また、本研究では追跡期間中の新発生胃がん数に対する胃がんの死亡数の比（I/D比）が通常地域がん登録から得られる数値（1.6前後）に比べて、高かった（4.83）。これは胃内視鏡検査受診者の健康意識の高さ、胃内視鏡検査受診者の経過観察などにより、治癒可能な早期胃がんの割合が高いこと、胃がん罹患（治療）後の期間が短いことなどによるものと推定された。本年度は萎縮性胃炎所見のみに基づいて胃がんリスクを解析した他、喫煙、飲酒、食習慣などの生活習慣因子との組み合わせ解析も行い、両者の間に弱い相互作用があることを明らかにした。今後はさらに胃がん症例数を増加させ、ベースライン検査時の胃内視鏡検査所見とアンケート調査から得られた調査対象者の種々の生活習慣（喫煙、飲酒習慣、食習慣など）を組み合わせた多変量解析により胃がんリスクを解析する予定である。

② 1 職域で1989年と1998年の2回検診を受け、保存血清のあった診者、3,007人（解析対象は血清のHp抗体価が境界域の症例を除く2,193人）を対象として血清ペプシノーゲン(PG)I/II値とHp抗体を測定し、9年間の変化を調べたところ、Hp感染の変化（陽転、陰転）と萎縮性胃炎所見（PGI/II

比）の変化の間に密接な関係が認められた。断面調査からもHp感染と萎縮性胃炎所見の間に関係があることが認められているが、この研究では追跡調査でも同じ傾向がみられることを確認した。現在のところ追跡中に把握された胃がん症例数が不十分なため、Hp感染、萎縮性胃炎と胃がんリスクの関係は解析していないが、今後追跡期間を延長して、胃がん症例数が増加した時点で解析を行う予定である。

③ Hp感染と胃がんの間の因果関係については疑問の点が多いが、これまでの疫学的研究からHp感染→萎縮性胃炎→胃がんの直列的關係が示唆されていた。この点を明らかにするために、スナネズミを用いた動物実験を行い、MNUおよびMNNGの投与前と投与後にHpを感染させるモデルでHp感染の胃がん作用の普遍性を証明した。ヒトを対象としたHp感染者に対する除菌の効果を調べる介入試験では長期間を要し、介入試験の対象者の募集も困難なため、動物実験でHp感染の除菌効果を証明した。今後はさらにHpの感染を変えたり、Hp感染に食塩を負荷するなど、ヒトの状況に近い条件下での実験を行う予定である。

(2) 肺がんの予防に関する疫学的研究

④ 近年肺がんはわが国で急増しつつあり、効果的な肺がん対策を確立する必要がある。しかし、組織型別にみると肺がんの年次推移（特に、組織型別の構成割合）に差があること（扁平上皮がんの減少と腺がんの増加）が報告されていた。また、組織型別（特に腺がん）の危険因子も明かでなかった。そこで、肺がん高率地域（大阪と沖縄）と低率地域（長野）において肺がんの組織型別の患者・対照研究を行った。その結果、今回の大規模な疫学研究からも男女とも扁平上皮がんと小細胞がんでは喫煙のオッズ比が大きかったが（6.4-27.1）、腺がんでは相対的に小さかった（1.3-2.8）。腺がんと喫煙の間に関係は認められるが、その関係は弱く、今後喫煙以外のリスクファクターの解明に向けての研究を行う必要がある。さらに、フィルターの有無別の解析も行ったが、両切りたばこ優勢群ではフィ

ルター付きたばこ優勢群より肺がんリスク（特に、扁平上皮がん）が大きかった。沖縄と長野の肺がん症例が不十分なため、今回は高率地区、低率地区に分けて組織型別の解析を行うことはできなかった。

⑤がん克服戦略研究の第1期（平成6-8年度）において大阪府能勢町をモデル地域として、地域ぐるみの喫煙対策を行い、その成果が示唆された（モデル地区の禁煙率は全国平均の禁煙率の約3倍高率であった）。しかし、能勢町は農山村地域であるため、今回は大都市の職域を対象として、喫煙習慣に対する介入研究を行うことにした。近年、事業所においても分煙対策は徐々に進みつつあるが、禁煙者に対する禁煙支援対策は遅れている。喫煙習慣に対する介入試験を行うにあたって介入効果を評価するためには対照群を設定する必要がある。職域での喫煙習慣に対する介入は個人に対する健康教育と喫煙環境の両面から行う必要があり、事業所単位で積極介入職場と比較性のよい対照職場を設定する必要がある。そのため、この研究では介入研究に参加する職場の募集、選定は予想以上の困難をともなった。しかし、1事業所2工場の協力を得ることができ、介入試験を開始することができた。

E. 結論

わが国で最も多い胃がんと現在急増しつつある肺がんをとりあげ、疫学、臨床病理学的立場からがん予防に関する研究を行った。胃がんについては1病院において胃内視鏡検査を受けた約5,400人長期間追跡し、ベースライン検査時の萎縮性胃炎とその後の胃がん発生リスクの関係を解析し、萎縮性胃炎所見は胃がんの高危険病変であることを経時的観察から確認した。また、某職域で9年間隔で2回検診を受診し、保存血清があった者約3,000人を対象にした研究から、Hp感染の変化と血清PGI/II値から推計した萎縮性胃炎所見の変化の間に関係があることが確認された。さらに、スナネズミを用いた動物実験からMNUとMNNGを用いた胃発がんモデルでHp感染の発がん増強作用

があること、除菌による発がん予防効果を証明することができた。一方、肺がんについては肺がんの高率地域の大阪と沖縄および低率地域の長野の3地区で組織型別に肺がんの危険因子を解明するための大規模な患者・対照研究（肺がん患者1,118例、対照患者1,062例）を行い、喫煙の肺がんに対するリスク（オッズ比）は男女とも扁平上皮がんと小細胞がんで高く、腺がんでは相対的に低いことがわかった。また、肺がんの1次予防を目指して、大都市の1職域の2工場を対象にして喫煙習慣に対する介入試験を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

（主任研究者）：富永祐民

1. Inoue, M., Tajima, K., Yamamura, Y., Hamajima, N., Hirose, K., Nakamura, S., Kodera, Y., Kito, T. and Tominaga, S. The influence of habitual smoking for gastric cancer by histologic subtype. *Int. J. Cancer*, 81:39-43 (1999).
2. Huang, X., Tajima, K., Hamajima, N., Inoue, M., Takezaki, T., Kuroishi, T., Hirose, K., Tominaga, S., Xiang, J. and Tokudome, S. Effect of life style on the risk of subsite-specific gastric cancer in those with and without family history. *J. Epidemiology.*, 9:40-45(1999).
3. Hamajima, N., Tajima, K., Tominaga, S., Matsuura, A., Kuwabara, M. and Okuma, K., Tea polyphenol intake and changes in serum pepsinogen levels. *Jpn. J. Cancer Res.*, 90:136-143 (1999).
4. Huang, X., Tajima, K., Hamajima, N., Xiang, J., Inoue, M., Hirose, K., Tominaga, S., Takezaki, T., Kuroishi, T. and Tokudome, S. Comparison of life style and risk factors among Japanese with and without family

history. Int. J. Cancer, 86, in press.

(分担研究者) : 菊地正悟

1. Miwa,H., Hirose,M., Kikuchi, S., Terai,T., Iwazaki,R., Kobayashi,O., Takei,Y., Ogihara,T. and Sato,N. How useful is the detection kit for antibody to Helicobacter pylori in urine(URINELISA) in clinical practice? Am. J. Gastroenterol., 94 :3460-3463 (1999).
2. Kikuchi,S., Crabtree,JE., Forman, D., Kurosawa,M. and Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma among Young Adults. Association between infections with CagA positive or negative strains of Helicobacter pylori and risk of gastric cancer in young adults. Am. J. Gastroenterol.,94:3455-3459(1999).
3. Hojo,M., Miwa,H., Kikuchi,S. and Sato,N. Do mucosal defective agents improve the cure rate when used with dual or triple therapy regimens for eradicating Helicobacter pylori infection? - A survey of literature-. Aliment Pharmacol. Ther.(2000). in press.
4. Miwa,H., Hirai,S., Nagahara,A., Murai,T., Nishira,T., Kikuchi,S., Terai,Y., Watanabe,S. and Sato,N. Cure of H. pylori infection does not improve symptoms in non-ulcer dyspepsia patients - a double blind placebo-controlled study -. Aliment Pharmacol. Ther. (2000). in press.
5. Ogihara,A., Kikuchi,S., Hasegawa, A., Kurosawa,M., Miki,K, Kaneko,E and Mizukoshi,H. Relationships between Helicobacter pylori infection and smoking and drinking habits among workers. J. Gastroenterol. And Hepatol.(2000). in press.
6. Miwa,H.,Kikuchi,S.,Ohtake,K.,

Kobayashi,O., Ogihara,A., Hojo,M., Hagahara,A. and Sato,N. Insufficient diagnostic accuracy of imported serological kits for Helicobacter pylori infection in Japanese population. Diagn. Microbiol.Inf. Dis., 36(2000). in press.

7. Kikuchi,S., Kurosawa,M., Sakiyama, T.,Tenjin,H., Miki,K., Wada,O. and Inaba,Y. Long term effect of Helicobacter pylori infection on serum pepsinogens. Jpn. I. Cancer Res.(2000). in press.

(分担研究者) : 立松正衛

1. Shimizu,N., Inada.K, Nakanishi,H., Tsukamoto,T., Ikehara,Y., Kminishi, M., Kuramoto,S., Sugiyama,A., Katsuyama,T. and Tatematsu,M. Helicobacter pylori infection enhances glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils treated with chemical carcinogens. Carcinogenesis, 20:669-676 (1999).
2. Hirayama,Y., Wakazono,K., Yamamoto, M., Kitano,M., Tatematsu,M., Nagano, M., Sugiyama,T., Sugimura,T. and Ushijima.T. Rare mutations of p53, Ki-ras and β -Catenin genes and absence of K-sam and c-erbB-2 amplification in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced rat stomach cancers. Molecular Carcinogenesis, 25:42-47 (1999).
3. Kobayashi,K., Inada,K., Tsukamoto, T., Ikehara,Y., Yamamoto,M., and Tatematsu,M. Effects of low dose catechol on glandular stomach carcinogenesis in BALB/c mice initiated with N-methyl-N-nitrosurea. Cancer Lett., 139:167-172 (1999).
4. Nakanishi,H., Koderu,Y., Yamamura, Y., Kuzuya,K., Nakanishi,T., Ezaki,T. and Tatematsu,M Molecular diagnostic detection of free cancer cells in

- the peritoneal cavity of patients with gastrointestinal and gynecologic malignancies. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 43:32-36 (1999).
5. Shimizu, N., Oohara, M., Kaminishi, M., Sugiyama, A., Katsuyama, T. and Tatematsu, M.: Effects of *Helicobacter pylori* eradication on a carcinogenesis model employing infected Mongolian gerbils. In 2nd International Congress on Gastro-entological Carcinogenesis (ed. H.B. Berger and K.H. Link), Monduzzi Editore, Bologna, pp57-61 (1999).
 6. 立松正衛、清水伸幸. *Helicobacter pylori* 感染と実験腺胃発癌. *Frontiers in Gastroenterology*, 4:79-88 (1999).
 7. Nakanishi, H., Abe, A., Inada, K., Tsukamoto, T., Yasui, K., and Tatematsu, M. Induction of apoptosis in metastatic foci from human gastric cancer xenographs in nude mice and reduction of circulating tumor cells in blood by 5-FU and 1-hexylcarbonyl-5-fluorouracil. I. *Cancer Res. Clin. Oncol.*, 125:660-668 (1999).
 8. Shimizu, N., Inada, K., Tsukamoto, T., Nakanishi, H., Ikehara, Y., Yoshikawa, A., Kaminishi, M., Kuramoto, S. and Tatematsu, M.: New model of glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori* and treated with a chemical carcinogen. *J. Gastroenterol.*, 34: 61-66 (1999).
 9. Ikehara, Y., Shimizu, N., Kono, M., Nishikawa, S., Nakanishi, H., Kitamura, T., Narimatsu, H., Tsuji, S. and Tatematsu, M. A novel glycosyltransferase with a polyglutamine repeat; a new candidate for DG1 α synthase (St6GalNAcV). *FEBS Lett.*, 463:92-96 (1999).
 10. Rodrigues, M.A.M., Kobayashi, S., Naresse, E.L., Leite, S.V.C., Nakanishi, H., Imai, T. and Tatematsu, M. Biological differences between reflux stimulated proliferative stomal lesions and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine induced carcinomas in Wistar rats. *Cancer Lett.*, 145:85-91 (1999).
 11. Shimizu, N., Ikehara, Y., Inada, K., Nakanishi, H., Tsukamoto, T., Nozaki, K., Kaminishi, M., Kuramoto, S., Sugiyama, A., Katsuyama, T. and Tatematsu, M. Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res.*, in press.
 12. Ohgaki, H., Fukuda, M., Tohma, Y., Huang, H., Stoica, G., Tatematsu, M. and Donehauer, L.A. Effect of intragastric application of N-methylnitrosourea (MNU) in p53 knockout mice. *Molecular carcinogenesis*, in press.
- (分担研究者) : 祖父江友孝
1. Sobue, T., Tsukuma, H., Oshima, A., Genka, K., Tamori, H., Nishizawa, N. and Natsukawa S. Lung cancer incidence rates by histologic type in high- and low-risk areas; A population-based study in Osaka, Okinawa, and Saku Nagano, Japan. *J. Epidemiol.*, 9: 134-142 (1999).
 2. Sobue, T., Ajiki, W., Tsukuma, H., Oshima, A., Hanai, A. and Fujimoto I. Trends of lung cancer incidence by histologic type; A population-based study in Osaka, Japan. *Jpn. J. Cancer Res.*, 90: 6-15 (1999).
 3. Sobue, T., Ye, W., Lee, V.S., Tanooka, H., Mifune, M., Suyama, A., Koga, T., Morishima, H. and Kondo, S. Cancer incidence in Misasa: A spa area in Japan with elevated radon

levels. In: J. Inaba, H. Yonehara H. and M. Doi (eds.) Indoor radon exposure and its health consequences. Kodansha Scientific Ltd. Tokyo, p19-26 (1999).

4. Yamamoto, S., Sobue, T., Yamaguchi, N., Yamamoto, S., Kikui, M., Kusunoki, Y., Oshima, A. and Hanai, A. Reproducibility of the diagnosis of lung cancer by histologic type in Osaka, Japan. Jpn. J. Cancer Res., 91: 1-8 (2000).

5. 祖父江友孝. 肺腺癌増加傾向の要因. 呼吸, 18: 740-745 (1999).

6. 祖父江友孝. 肺がん検診の死亡リスク減少効果. 日本胸部臨床, 58: S14-S19 (1999).

7. 祖父江友孝. 肺癌の将来予測と対応. Pharma Medica, 17: 13-18 (1999). (分担研究者): 大島 明

1. 大島 明, 中村正和. たばこ対策の現状と今後の課題. 公衆衛生, 63:772-777 (1999).

2. 大島 明. いま、タバコをめぐる問題とは. 歯界展望, 94(4):747-752, (1999).

3. 大島 明. わが国における喫煙対策の今後の課題. 分子呼吸器病, 3(5): 337-342, (1999).

4. 中村正和、井岡亜希子、木下朋子、増居志津子、生山 匡、大島 明: リスク因子分析—生活習慣改善への応用. 臨床検査, 43(9): 999-1002 (1999).

5. 中川雅史、中村正和、増居志津子、木下朋子、横溝美穂、大島 明: 健診の事後指導の場における禁煙指導法の開発—有効性評価のためのパイロットスタディ. 日本公衆衛生雑誌, 46(9): 820-827 (1999).

2. 学会発表

1. 野崎浩二、清水伸幸、塚本徹哉、杉山敦、上西紀夫、立松正衛: Helicobacter pylori感染スナネズミにおける粘膜下増殖巣の腸形質の獲得. 第58回日本癌学会

総会記事, 357頁(1999).

2. 丸太福門、杉山敦、石田公孝、池野龍雄、村上真基、川上誠治、石田浩良、勝山務、立松正衛: Helicobacter pylori (HP)感染スナネズミモデルにおける胃発癌に関する検討. 第58回日本癌学会総会記事, 65頁(1999).

3. Sobue, T., Ye, W., Lee, V.S., Tanooka, H., Mifune, M., Suyama, A., Koga, T., Morishima, H., Kondo, S. Mortality and cancer incidence in Misawa, Japan, a spa area with elevated radon level. International Workshop on Health Effects of Thorotrast, Radium, Radon and other Alpha-emitters. Tokyo (1999).

4. Sobue, T. Lung cancer screening and trends of lung cancer. The First IASLC-Chinese Workshop on Lung Cancer, Shengyang, China (1999).

5. Sobue, T., Masaki, M., Misawa, J., Suzuki, A. CT-detected stage 1 lung cancer -How curable is it and is there "overdiagnosis"? International Conference on Screening for Lung Cancer, New York (1999).

6. 大島 明: 生活習慣病への対応—21世紀に向けてのがん予防—. 第8回日本健康教育学会特別講演、大阪市、(1999).

7. 大島 明: わが国のたばこ対策の現状と課題. 第1回全国禁煙指導研究会特別講演、名古屋市、(1999).

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
特になし

分 担 研 究 報 告 書

厚生省研究費補助金（がん克服戦略）
分担研究報告書

萎縮性胃炎の長期観察による変化の追跡と胃がんの関心の解析

分担研究者 富永祐民 愛知県がんセンター研究所長

研究要旨 胃がんの高危険病変とみられている萎縮性胃炎と胃がんの危険因子を解明すると共に、両者の関係を経時的に調べるために、5,373人の胃内視鏡検査受診者を長期間追跡し（平均追跡期間10.0年）、新発生胃がん患者116例を把握した。ベースライン検査時の胃内視鏡検査により萎縮性胃炎所見が認められた者では認められなかった者に比べて胃がん相対リスク(RR)が高く(RR=1.73、95%CI=0.87-3.45)、萎縮性胃炎の程度と広がりの中程度の場合に胃がんリスクは最も高くなり、高度の場合は低下する傾向が認められた。また、観察開始後数年のRRが最も高く、その後はRRが低くなる傾向が認められた。この長期間の追跡研究から萎縮性胃炎は胃がんの高危険病変であることが確認された他、胃がんリスクに対する萎縮性胃炎所見と喫煙、飲酒などの生活習慣因子の相互作用が明らかにされた。

A. 研究目的

わが国で最も多い胃がんの予防を目指して、胃がんの高危険病変とみられている萎縮性胃炎と胃がんの危険因子を解明すると共に、両者の関係を経時的に調べるために、多数の胃内視鏡受診者を長期間追跡する。

B. 研究方法

1985年4月から1989年3月の間に愛知県がんセンター病院の消化器内科を受診し、胃内視鏡検査を受け、アンケート調査に答えた者5,859人の内、胃がん患者および胃切除を受けた者を除く5,373人を長期間追跡し、両者の関係を統計学的に解析した。追跡の方法は病歴、郵送によるアンケート調査、地域がん登録との記録照合によった。平成11年11月1日現在で平均追跡期間は10.0年（合計追跡人年は53,826人年）となり、新発生胃がん116例を把握した。約4分の1症例は地域がん登録データとの記録照合によってのみ把握することができた。追跡期間中の死亡者は359人であり、この内胃がん死亡は24人(20.7%)であった。また、追跡期間中に消息不明となった者は

804人であり、消息不明累積率は15.0%、年平均1.5%であった。

C. 研究結果

5,373人の追跡対象者を平均10.0年追跡した結果、新発生胃がんが116例（対前年比15例増加）、その他のがんが359例の把握された。全がん罹患に占める胃がん患者の割合は24.4%であった。また、この間の胃がん死亡は24例であり、全死亡に占める胃がん死亡の割合は6.7%、胃がんの罹患／死亡比（I/D比）は4.83であった。

ベースライン調査時に胃内視鏡検査で萎縮性胃炎所見がみられなかった症例と比較して、何らかの萎縮性胃炎所見があった者の胃がんの相対リスク(RR)は1.73倍であり、95%信頼区間(95%CI)は0.87-3.45であった。時系列的にさかのぼってRRを分析したところ、1991年度をピーク(5.65)として、その後は低下傾向を示し、1995年以降は横ばい状態を示していた。これは1992年後にはベースライン調査時に萎縮性胃炎所見がみられなかった症例からの新発生胃がんが増加したことによるためであることがわかった。

これまでの解析では診断年別に累積胃がん数と胃がんのRRを計算したので、ベースライン検査実施後の期間別に、6.5年未満群と6.5年以上群に分けて胃がんのRRを計算してみた。その結果、萎縮性胃炎所見なし群に対するあり群の胃がんのRRは6.5年未満群で3.61、6.5年以上群では1.19となり、ベースライン検査実施後の期間の短い場合の方がRRが高くなることがわかった。ベースライン検査時の萎縮性胃炎の程度別にみても、萎縮性胃炎の広がり別にみても同じ傾向がみられた。しかし、萎縮性胃炎の程度別にみると、中等度群のRRが最も大きく、高度群ではやや低下しており、萎縮性胃炎の広がり別にみても中等度の広がりがある群のRRが最も大きく、高度に広がった群では低下する傾向がみられた。ベースライン検査時に胃潰瘍所見がみられた群では6.5年未満でややRRが高くなり(RR=1.33)、6.5年以上でやや低くなる傾向がみられたが(RR=0.42)、統計学的には有意でなかった。また、ベースライン検査時に胃ポリープ所見がみられた群では6.5年未満でRRが高くなり(RR=2.23、95%CI=0.94-5.26)、6.5年以上で低くなる傾向がみられたが(RR=0.28)、統計学的には有意でなかった。

本研究においてはベースライン調査時に全対象者についてアンケート調査により喫煙、飲酒、食習慣などを調べていたので、これらの生活習慣因子と萎縮性胃炎所見に有無を同時に考慮して胃がんリスクを調べた。男女を合わせての(括弧内は男のみ)萎縮性胃炎「なし」で非喫煙者の胃がんリスクを1.00とした場合、非喫煙者で萎縮性胃炎「あり」のリスク(RR)は2.06(4.46)、喫煙者で萎縮性胃炎「なし」のリスクは1.87(5.08)、喫煙者で萎縮性胃炎「あり」のリスクは2.49(5.61)となっていた。飲酒と萎縮性胃炎の組み合わせでみると、萎縮性胃炎「なし」で非飲酒者の胃がんリスクを1.00とした場合、非飲酒者で萎縮性胃炎「あり」のリスク(RR)は2.84(4.93)、飲酒者で萎縮性胃炎「なし」のリスクは4.42(6.74)、飲酒者で萎縮性胃炎「あり」のリスクは3.60(6.52)となっていた。このよう

に、萎縮性胃炎と喫煙、飲酒が重なった場合の胃がんリスクが最も高くなっていたが、このリスクの高さは2因子のリスクを相加または相乗した値より低く、相乗作用はみられるものの比較的小さいことがわかった。また、果物の毎日摂取と萎縮性胃炎の有無を同時に考慮して胃がんのリスクを比較してみると(男女合計)、萎縮性胃炎「あり」で果物を毎日摂取「なし」群の胃がんリスク(RR)を1.00とすると、萎縮性胃炎「なし」で果物毎日摂取「なし」群のリスクは0.55、萎縮性胃炎「あり」で果物毎日摂取「あり」群のリスクは0.72、萎縮性胃炎「なし」で果物毎日摂取「あり」群のリスクは0.46で最も低かった。「あっさりしたものを好む」、「小食」、「塩分制限」などについても「果物毎日摂取」とほぼ同様の傾向がみられた。このように、萎縮性胃炎所見と喫煙習慣、飲酒習慣、食習慣などの生活習慣因子を組み合わせると、胃がんリスクを比較すると、萎縮性胃炎所見と生活習慣因子の間に弱い相互作用がみられた。

D. 考察

本研究はわが国で最も多い胃がんについて、胃がんの高危険病変とみられている萎縮性胃炎と胃がんの危険因子を解明すると共に、両者の関係を経時的に調べるために、多数の胃内視鏡検査の受診者を長期間追跡した。約5,400人の胃内視鏡検査実施者を長期間(平均10.0年)追跡し、新発生胃がんを116例把握した。このコホート研究では病歴、郵送アンケート調査、地域がん登録との記録照合により新発生胃がん患者を把握した。病歴、郵送によるアンケート調査では把握されず、地域がん登録との記録照合で把握された症例が約4分の1あったことから、この種のがんのコホート研究における地域がん登録との記録照合の有用性が確認された。ベースライン検査実施後数年で萎縮性胃炎なし群に対するあり群の胃がんのRRが低下してきたことは萎縮性胃炎所見の不安定性(数年で萎縮性胃炎なしからありに変化すること)を示唆している。また、本研究では追跡期間中の新発生胃が

ん数に対する胃がんの死亡数の比 (I/D 比) が通常の地域がん登録から得られる数値 (1.6前後) に比べて、高かった (4.83)。これは胃内視鏡検査受診者の健康意識の高さ、胃内視鏡検査受診者の経過観察などにより、治癒可能な早期胃がんの割合が高いこと、胃がん罹患 (治療) 後の期間が短いことなどによるものと推定された。

新発生胃がん症例数が増加したため、萎縮性胃炎所見の有無と喫煙、飲酒、種々の食生活因子などをクロスさせて胃がんリスクを解析したが、今後は多変量解析を用いてベースライン検査時の胃内視鏡検査所見とアンケート調査から得られた種々の生活習慣 (喫煙、飲酒習慣、食習慣など) を組み合わせて胃がんリスクを解析する予定である。

E. 結論

約5,400人の胃内視鏡検査受診者を長期間追跡し (平均追跡期間10.0年)、新発生胃がん患者116例を把握した。ベースライン検査時の胃内視鏡検査により萎縮性胃炎所見が認められた者では認められなかった者に比べて胃がんリスク(RR)が高く、萎縮性胃炎の程度と広がりが中程度の場合に胃がんリスクは最も高くなり、高度の場合は低下する傾向が認められた。多数の対象者を長期間追跡したコホート研究から萎縮性胃炎が胃がんの高危険群であることが確認された。また、観察開始後数年の胃がんの萎縮性胃炎ありに対するRRが最も高く、その後はRRが低くなる傾向が認められた。胃がんリスクに対して萎縮性胃炎所見と種々の生活習慣因子の間に弱い相互作用が認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Inoue,M., Tajima,K., Yamamura,Y., Hamajima,N., Hirose,K., Nakamura,S., Kodera,Y., Kito,T. and Tominaga, S. The influence of habitual smoking for gastric cancer by histologic subtype. Int.J. Cancer,

81:39-43(1999).

2. Huang,X., Tajima,K., Hamajima,N., Inoue,M.,Takezaki,T., Kuroishi,T., Hirose,K., Tominaga,S.,Xiang,J. and Tokudome,S. Effect of life style on the risk of subsite-specific gastric cancer in those with and without family history. J. Epidemiology.,9:40-45(1999).
3. Hamajima,N., Tajima,K., Tominaga, S., Matsuura,A., Kuwabara,M. and Okuma,K.,Tea polyphenol intake and changes in serum pepsinogen levels. Jpn. J. Cancer Res., 90:136-143(1999).
4. Huang,X., Tajima,K., Hamajima,N., Xiang,J., Inoue,M., Hirose,K , Tominaga,S., Takezaki,T., Kuroishi, T. and Tokudome,S.Comparison of life style and risk factors among Japanese with and without family history. Int. J. Cancer, 86, in press.

2. 学会発表 なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: 特になし

厚生省科学研究費補助金 (がん克服戦略研究事業)
分担研究報告書

萎縮性胃炎、ヘリコバクター・ピロリ菌と胃がんに関する追跡研究

分担研究者 菊地 正悟 愛知医科大学公衆衛生学 教授

研究要旨 9年間隔で2回採血し得た対象者のデータを用いて、血清 *Helicobacter pylori* 抗体の変化と、それに伴う血清 pepsinogen I/II 比の変化を分析した。'89 年と'98 の2回、一般健診を受診した'89 年時 39 ~ 83 歳の 3007 人 (17.6%が女性、平均±標準偏差: 46.95 ± 6.46 歳) を対象とした。抗体価が判定保留域の対象者を除いた 2193 人が分析の対象となった。そのうち、'89 年→'98 年で、陰性→陰性は 851 人 (38.8%)、陰性→陽性は 57 人 (2.6%)、陽性→陰性は 91 人 (4.1%)、陽性→陽性は 1194 人 (54.4 %) であった。'89 年陰性者を分母とすると、陽性に変化 (陽転) した割合は 6.3% であった。'89 年陽性者を分母とすると、陰性に変化 (陰転) した割合は 7.1% であった。1 年あたりでは、*H. pylori* 陰性者の陽転率 (95%信頼区間) は 0.70% (0.52% - 0.87%) / 年、陽性者の陰転率 (同) は 0.79% (0.63% - 0.94%) / 年であった。陽転率はこれまでの先進国のものとほぼ同じであり、陰転率はこの年代では陽転率よりやや大きいことが明らかとなった。血清 pepsinogen I/II 比は陽転者では 1.0 低下し、陰転者では 1.0 増加した。この結果は、短期の *H. pylori* 感染の変化によるものと同じであった。

A. 研究目的

わが国では、これまで健康人の集団を対象とした *Helicobacter pylori* の感染率や自然消失率のデータはほとんどなかった。本研究では、9 年間隔で2回採血し得た対象者のデータを用いて、血清 *H. pylori* 抗体の変化から *H. pylori* の年あたりの感染率と自然消失率を算出した。また、*H. pylori* 抗体の変化と、血清 pepsinogen I/II 比の変化についても分析した。

B. 研究方法

'89 年と'98 年の2回、某職域の診療所実施の一般健診を受診した'89 年時 39 ~ 83 歳の 3007 人 (17.6%が女性、平均±標準偏差: 46.95 ± 6.46 歳) を対象とした。2 回の健診の残血清を用いて、*H. pylori* IgG 抗体を測定した。血清は、'89 年のものは 8 年間、'98 年のものは 1 年間 -30 °C で凍結保存後、解凍し、「ピリカプレート G ヘリコバクター II」(富士レビオ社) を用いて抗体価を測定した。抗体価 12.5 未満を陰性、20.0 以上を陽性とし、12.5 以上 20.0 未満の結果を 1 回でも示したものは分析から除いて、'89 年と'98 年の抗体の変化率を計算した。また、血清 pepsinogen I および II を測定し、*H. pylori* 抗体の変化と pepsinogen I/II 比の変化の関係を分析した。

(倫理面への配慮)

血清を提供してもらった対象者は、'89 年が約 9500 人、'98 年が約 8700 と多数であったため、個々人に研究の主旨を詳細に説明することが事実上不可能であった。そこで、質問票の記入を消化器疾患に関する調査であることを告げて依頼し、拒否の申し出があった対象者は分析から除いた。また、対象者側を含めた関係者で検討した結果、研究のための採血量の増量はせず残血清が不足する場合は対象としないこと、研究では氏名を用いずに'89 年と'98 年のデータの照合は職員番号で行うことを確認して実施した。さらに、血清や'89 年と'98 年のデータと照合済みの 3007 人のデータは別に作成した研究番号で管理し、職員番号と研究番号を対応させたファイルは別にして分析を行った。

C. 研究結果

抗体価 12.5 以上 20.0 未満の結果を除いた 2193 人が本分析の対象となった。そのうち、'89 年→'98 年で、陰性→陰性は 851 人 (38.8%)、陰性→陽性は 57 人 (2.6%)、陽性→陰性は 91 人 (4.1%)、陽性→陽性は 1194 人 (54.4 %) であった。'89 年陰性者を分母とすると、陽性に変化 (陽転) した割合は 6.3% であった。'89 年陽性者を分母とすると、陰性に変化 (陰転) した割

合は 7.1%であった。1 年あたりでは、*H. pylori* 陰性者の陽転率 (95%信頼区間) は 0.70% (0.52% - 0.87%) / 年、陽性者の陰転率 (同) は 0.79% (0.63% - 0.94%) / 年であった。

D. 考察

本研究での陽転は新たな感染の成立によるものと考えられる。これまでの研究で、先進国においては、成人の感染率は 0.7% ~ 1.0% / 年程度とされているが、わが国もほぼ同様であることが確認された。また、40 歳以上の集団では、陰転も陽転と同等以上の頻度で起こることが明らかとなった。原因としては、抗生剤の投与や萎縮の進展などが考えられる。こうした要因との関係については、'98 年時に生活習慣に関する質問票調査を実施し、入力と照合がほぼ終了したので、現在分析中である。

血清 pepsinogen I/II 比は、陽性→陰性群で 1.0 増加、陰性→陽性群で 1.0 減、2 回陽性群で 0.2 減、2 回陰性群で 0.3 減であった。この結果は、新規感染や除菌などによる *H. pylori* の感染状態の短期の変化によるものと同じである。別の集団で 7 年間で 2 回採血した同様の研究においては、*H. pylori* 抗体陰性→陰性群 (厳密にはこれに陽性→陰性群を加えたもの) では pepsinogen I/II 比は 0.9 の増加、陽性→陽性群 (厳密にはこれに陰性→陽性群を加えたもの) では 0.1 の増加という明らかな差が認められた ($p < 0.01$) が、本集団では、2 回陰性群と陽性→陰性群合わせると 0.1 の減少、2 回陽性群と陰性→陽性群を合わせると 0.2 の減少で、こうした差ははっきりしなかった ($p = 0.12$)。対象集団の年齢の違いなどによることが考えられるが、生活習慣などの背景因子の違いなどが関与している可能性もあり、今後の検討課題である。

E. 結論

わが国の 40 歳以上の集団においては、*H. pylori* 陰性者の陽転率 (95%信頼区間) は 0.70% (0.52% - 0.87%) / 年、陽性者の陰転率 (同) は 0.79% (0.63% - 0.94%) / 年であった。また、陽転者では血清 pepsinogen I/II 比は 1.0 低下し、陰転者では 1.0 増加した。

1. 論文発表

① Miwa, H., Hirose, M., Kikuchi, S., Terai, T.,

Iwazaki, R., Kobayashi, O., Takei, Y., Ogihara, T., and Sato, N. How useful is the detection kit for antibody to *Helicobacter pylori* in urine (URINELISA) in clinical practice? *Am. J. Gastroenterol.*, 94:3460-3 (1999).

② Kikuchi, S., Crabtree, J.E., Forman, D., Kurosawa, M. and the Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma among Young Adults. Association between infections with CagA positive or negative strains of *Helicobacter pylori* and risk for gastric cancer in young adults. *Am. J. Gastroenterol.* 94: 3455-9 (1999).

③ Hojo, M., Miwa, H., Kikuchi, S., and Sato, N. Do mucosal defensive agents improve the cure rate when used with dual or triple therapy regimens for eradicating *Helicobacter pylori* infection? -A survey of literature-. *Aliment Pharmacol Ther.* 14: 193-200 (2000).

④ Miwa, H., Kikuchi, S., Ohtake K., Kobayashi O., Ogihara, A., Hojo, M., Hagahara A., Sato, N. Insufficient diagnostic accuracy of imported serological kits for *Helicobacter pylori* infection in Japanese population. *Diagnostic Microbiology and Infectious Dis.* 36: 95-9 (2000).

⑤ Miwa, H., Hirai, S., Nagahara, A., Murai, T., Nishira, T., Kikuchi, S., Terai, Y., Watanabe, S., and Sato, N. Cure of *H. pylori* infection does not improve symptoms in non-ulcer dyspepsia patients -a double-blind placebo-controlled study-. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2000). (in press)

⑥ Ogihara, A., Kikuchi, S., Hasegawa, A., Kurosawa, M., Miki, K., Kaneko, E., and Mizukoshi H. Relationships between *Helicobacter pylori* infection and smoking and drinking habits among workers. *J. Gastroenterol. and Hepatol.* (2000). (in press)

⑦ Kikuchi, S., Kurosawa, M., Sakiyama, T., Tenjin, H., Miki, K., Wada, O. and Inaba, Y. Long term effect of *Helicobacter pylori* infection on serum pepsinogens. *Jpn. J. Cancer Res.* (2000) (in press).

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
分担研究報告書

ヘリコバクターピロリと胃がんに関する病理・疫学的研究に関する研究

分担研究者：立松正衛 愛知県がんセンター研究所 病理学第一部 部長

研究要旨

ヘリコバクターピロリ（Hp）感染はヒト胃がんの発生と密接に関連することが疫学的調査により明らかとなっている。Hp 感染の胃癌発生促進効果に対し、その除菌の及ぼす影響について、Hp 感染スナネズミの *N*-methyl-*N*-nitrosourea（MNU）腺胃発がん系を用いて検討を行った。その結果、スナネズミ実験胃癌において、Hp の除菌は Hp の胃癌発生促進に対し抑制効果を示す事が明らかとなり、ヒト胃癌発生の予防に、除菌の有効性を示唆する結果が得られた。

A. 研究目的

Hp 感染はヒト胃がんの発生と密接に関連することが疫学的調査により明らかとなっている。これらの疫学的調査をもとに WHO/IARC は Hp を胃がん発生に関する "definite carcinogen" と認定した。実験的に実証するため、平山らのスナネズミ Hp 感染モデルを基礎として我々は、*N*-methyl-*N*-nitro-*N*-nitrosoguanidine（MNNG）または *N*-methyl-*N*-nitrosourea（MNU）を用いた Hp 感染スナネズミ腺胃発癌実験系を確立し、Hp の胃癌促進作用を明らかにしてきた。今回は Hp 除菌の胃癌発生に及ぼす影響について検索した。

B. 研究方法

動物は、7 週齢雄性スナネズミを、Hp 菌株は標準株 ATCC43504 を使用し、50 週間の実験期間で、6 群を設定した。1 群：MNU（30ppm）を隔週 10 週間（実投与 5 週間）投与し、1 週間の休薬の後、Hp 菌液（約 10^8 CFU）の単回経口投与を施した。2 群：1 群と同様で、実験 21 週で除菌を施した。3 群：MNU（30ppm）の隔週 10 週間投与のみ。4 群：Hp 感染 1 週間後より MNU（10ppm）を 20 週間投与した。5 群：4 群と同様で、実験 21 週で除菌を施した。6 群：Hp 感染なしで MNU のみ投与した。除菌は、除菌率 9 割以上の 3 剤併用の（Lansoprazole：10mg/kgBW, Amoxicillin：3mg/kgBW, Clarithromycin：30mg/kgBW）に

より行った。 （倫理面への配慮）

動物の処置は愛知県がんセンター動物管理規約に基づき、動物に苦痛を与えない様配慮した。

C. 研究結果

腫瘍の発生は、1 群は 23 匹中 15 匹（65.2%）であり、3 群（15 匹中 1 匹、6.7%）に対して有意な発癌率の上昇を認めた（ $P<0.001$ ）。また、除菌を施した 2 群の発癌率は 24 匹中 5 匹（20.8%）であり、1 群に対して有意な低下を認めた（ $P<0.01$ ）。4 群では 23 匹中 9 匹（34.6%）であり、6 群の発癌率（18 匹中 1 匹、5.5%）に対して、有意に発癌率の増強を認めた（ $P<0.05$ ）。一方、除菌の成功した 5 群の動物の発癌率は 22 匹中 2 匹（9.1%）であり、1 群に対して有意に発癌率は低下した（ $P<0.05$ ）。この結果より、Hp の除菌は HP の胃癌発生促進に対し抑制効果を示す事が明らかとなった。

D. 考察

スナネズミの寿命を 2 年と仮定すると、今回の実験の除菌の時期は、ヒトにあてはめれば 20～30 歳に相当する。今後、いかなる時期の除菌が最も効果的かを、早期除菌、中期除菌、後期除菌の実験を行い、ヒト胃癌発生予防に適切な除菌の時期の基礎的情報を得る必要があると思われる。また感染が成立していても癌の発生していない固体がある。完

全な除菌が必要なのか、容認される炎症の程度が存在するかの検討も、医療としての除菌を感染者総てに行う必要があるかの判断に、有効な判断材料を提供すると期待される。さらに、環境要因の中で Hp の除菌的效果を示す物質が、実際胃癌発生を抑制するか、また、食塩など促進要因と Hp 感染がどのような相関を示しているか等の検索が、今後、重要である。

E. 結論

スナネズミにおいて、Hp の除菌は Hp の胃癌発生促進に対し抑制効果を示す事が明らかとなり、ヒト胃癌発生の予防に除菌の有効性を示唆する結果が得られた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu, N., Inada, K., Nakanishi, H., Tsukamoto, T., Ikehara, Y., Kaminishi, M., Kuramoto, S., Sugiyama, A., Katsuyama, T., and Tatematsu, M. Helicobacter pylori infection enhances glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils treated with chemical carcinogenes. Carcinogenesis 20, 4: 669-676 (1999).
2. Hirayama, Y., Wakazono, K., Yamamoto, M., Kitano, M., Tatematsu, M., Nagao, M., Sugiyama, T., Sugimura, T., and Ushijima, T. Rare mutations of p53, K-ras, and β -Catenin genes and absence of K-sam and c-erbB-2 amplification in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced rat stomach cancers. Molecular carcinogenesis, 25:42-47 (1999).
3. Kobayashi, K., Inada, K., Furihata, T., Tsukamoto, T., Ikehara, Y., Yamamoto, M., and Tatematsu, M. Effects of low dose catechol on glandular stomach carcinogenesis in BALB/c mice initiated

with N-methyl-N-nitrosourea. Cancer Lett., 139: 167-172 (1999).

4. Nakanishi, H., Koder, Y., Yamamura, Y., Kuzuya, K., Nakanishi, T., Ezaki, T., and Tatematsu, M. Molecular diagnostic detection of free cancer cells in the peritoneal cavity of patients with gastrointestinal and gynecologic malignancies. Cancer Chemother Pharmacol. 43:32-36 (1999).
5. Shimizu, N., Oohara, M., Kaminishi, M., Sugiyama, A., Katsuyama, T., and Tatematsu, M. Effects of Helicobacter pylori eradication on a carcinogenesis model employing infected Mongolian gerbils. " In 2nd International Congress on Gastroenterological Carcinogenesis. " ed. H.G.Berger, K.H.Link, Monduzzi Editore. Bologna. pp57-61 (1999).
6. 立松正衛、清水伸幸. Helicobacter pylori 感染と実験腺胃発癌. Frontiers in Gastroenterology . 4: 79-88 (1999).
7. Nakanishi, H., Abe, A., Inada, K., Tsukamoto, T., Yasui, K., and Tatematsu, M. Induction of apoptosis in metastatic foci from human gastric cancer xenografts in nude mice and reduction of circulating tumor cells in blood by 5-FU and 1-hexylcarbonyl-5-fluorouracil. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 125:660-668 (1999).
8. Shimizu, N., Inada, K., Tsukamoto, T., Nakanishi, H., Ikehara, Y., Yoshikawa, A., Kaminishi, M., Kuramoto, S. and Tatematsu, M. New animal model of glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils infected with Helicobacter pylori and treated with a

chemical carcinogen. J. Gastroenterol., 34:61-66(1999).

9. Ikehara, Y., Shimizu, N., Kono, M., Nishikawa, S., Nakanishi, H., Kitamura, T., Narimatsu, H., Tsuji, S. and Tatematsu, M. A novel glycosyltransferase with a polyglutamine repeat; a new candidate for GD1 α synthase (ST6GalNAc V). FEBS Lett., 463:92-96(1999).

10. Rodrigues, M.A.M., Kobayashi, S., Naresse, E.L., Leite, S. V.C., Nakanihi, H., Imai, T. and Tatematsu, M. Biological differences between reflux stimulated proliferative stomal lesions and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine induced carcinomas in Wistar rats. Cancer Lett., 145:85-91 (1999).

11. Shimizu, N., Ikehara, Y., Inada, K., Nakanishi, H., Tsukamoto, T., Nozaki, K., Kaminishi, M., Kuramoto, S., Sugiyama, A., Katsuyama, T. and Tatematsu, M. Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. Cancer Res., in press.

12. Ohgaki, H., Fukuda, M., Tohma Y., Huang, H., Stoica, G., Tatematsu, M. and Donehower, L.A. Effect of intragastric application of N-methylnitrosourea(MNU) in p53 knockout mice. Molecular Carcinogenesis, in press.

2. 学会発表

1. 野崎浩二、清水伸幸、塚本徹哉、杉山敦、上西紀夫、立松正衛.

Helicobacter pylori 感染スナネズミモデルにおける粘膜下増殖巣の腸形質の獲得. 第58回日本癌学会総会記事 357頁(1999)

2. 丸田福門、杉山敦、石田公孝、池野龍雄、村上真基、川崎誠治、太田浩良、勝山努、立松正衛. *Helicobacter pylori* (HP)感染スナネズミモデルにおける胃発癌に関する検討. 第58回日本癌学会総会記事 65頁(1999)

G. 知的所有権の取得状況

無

厚生科学研究費補助金(がん克服戦略研究事業)

分担研究報告書

各種の肺がんの疫学と予防に関する研究

分担研究者 祖父江友孝 国立がんセンター研究所がん情報研究部室長

研究要旨

肺がん高率地域（大阪、沖縄）と低率地域（長野佐久）において、病院入院患者を対象とした症例対照研究を実施した。1996年1月から1999年6月までに、ケース1261例（男900例、女361例）、コントロール3569例（男2151例、女1418例）を登録した。3地区を合わせた場合の組織型別年齢調整喫煙オッズ比は、男の扁平上皮がんで、27.1（95%信頼区間:10.8-68.0）、腺がんで2.8（1.8-4.4）、小細胞がんで11.4（3.8-34.1）、女の扁平上皮がんで、6.4（2.6-15.7）、腺がんで1.3（0.8-2.2）、小細胞がんで8.7（3.9-19.4）となり、1986-88年に大阪で行われた成績とほぼ同様であった。フィルターの有無を考慮した解析では、腺がんに比べて、扁平上皮がんと両切りたばこの間により強い関連があった。喫煙の人口喫煙割合は、男で54.9%、女で13.8%と欧米に比べて低かった。

A. 研究目的

肺がんは、1998年においてがん死亡数の第一位を占め、がん対策上重要ながんの1つである。欧米においては、多数の疫学調査などから肺がんの90%は喫煙に起因すると推定されているが、わが国においては、肺がんのリスク要因に関する疫学的知見が不足している。また、近年、喫煙と関連の弱い腺がんが相対的に増加しているとの報告が多く見られ、その要因を解明する必要がある。

本研究は、病院入院患者を対象とした症例対照研究の手法を用いて、肺がん罹患のリスク要因を検討する。特に、①肺がん高率地域（大阪、沖縄）と低率地域（長野佐久）における罹患率の差が、既知の危険因子（喫煙、職歴、低野菜果物摂取、呼吸器疾患既往など）の存在頻度の地域差により、どの程度説明できるかを検討する。また、②近年報告されている腺がんの相対的増加傾向が、喫煙に関連する因子（フィルター付き低タールたばこの増加など）で説明可能かどうかを検討する。

B. 研究方法

参加施設は、大阪地区では、財団法人「大阪から肺がんをなくす会」参加17施設（国療近畿中央病院内科・外科、国療刀根山病院内科・外科、大

阪府立成人病センター第4内科・第2外科、大阪府立羽曳野病院第2内科・第2外科、大阪府立病院呼吸器内科、大阪市立総合医療センター呼吸器内科・呼吸器外科、大阪大学医学部第1外科・第3内科、大阪市立大学医学部第1内科、大阪医科大学胸部外科、関西医科大学胸部外科、近畿大学医学部第4内科、結核予防会大阪病院内科・外科、大阪赤十字病院第2呼吸器科、済生会中津病院呼吸器内科、田附興風会北野病院、関西電力病院、大手前病院）、長野佐久地区では佐久総合病院、沖縄地区では、沖縄県立宮古病院、国療沖縄病院とした。収集期間は、大阪地区では1996年1月から1998年12月まで、佐久および沖縄地区では、1996年1月（国療沖縄病院は1997年9月）から1999年6月までとした。

ケースは、登録期間内に原発性肺がんと診断された初回入院例全例とし、コントロールは、原発性肺がん以外の疾患と診断された初回入院例（可能な限り、症例の性・年齢分布にあわせ、かつ、喫煙関連疾患を除く）とした。沖縄地区では、沖縄県宮古保健所管内在住者のみを対象とした。

初回入院時に、生活質問票（ケース・コントロール共通）を対象者に配布回収し、退院時に、臨