

- Hamajima N, Kuroishi T, Tominaga S: Dietary factors and the risk of gastric cancer among Japanese women: a comparison between the differentiated and non - differentiated subtypes. Ann Epidemiol 13:24-31, 2003.
- 2) Hirose K, Tajima K, Hamajima N, Takezaki T, Inoue M, Kuroishi T, Miura S: Impact of established risk factors for breast cancer in nulligravid Japanese women. Breast Cancer 10:45-53, 2003.
- 3) Hirose K, Hamajima N, Takezaki T, Miura S, Tajima K: Physical exercise reduces risk of breast cancer in Japanese women. Cancer Sci 94:193-199, 2003.
2. 学会発表
- 嶽崎俊郎、広瀬かおる、杉浦孝彦、光富徹哉、谷田部恭、井上真奈美、浜島信之、田島和雄. 肺がんリスクを高める若年喫煙開始：特に発症年齢の若年化. 第 61 回日本癌学会総会記事 194, 2002.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- なし。

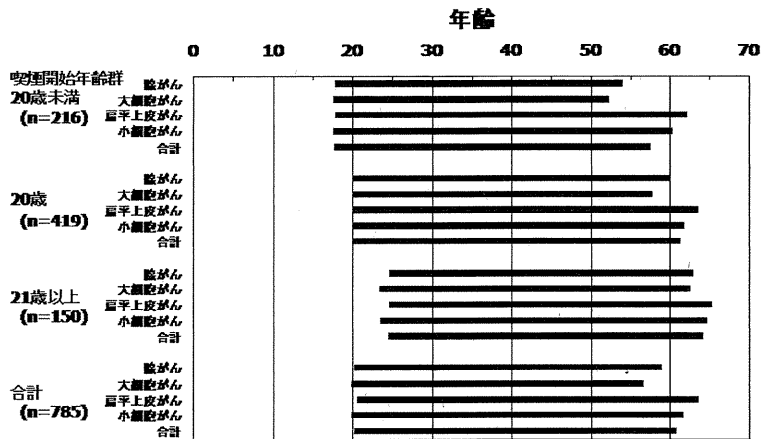


図1. 喫煙開始年齢群および組織型別にみた男の喫煙者肺がん患者の平均診断時年齢

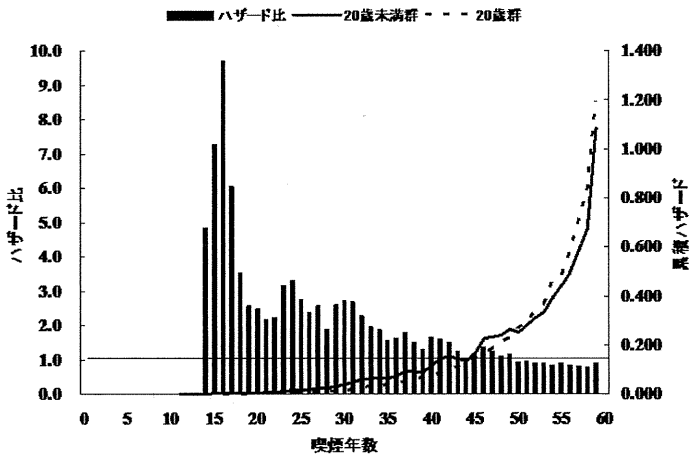


図2. 年齢リスクで調整した喫煙開始年齢群ごとの喫煙年数に応じた肺がん発症ハザード腺がんと大細胞がん(男喫煙者)

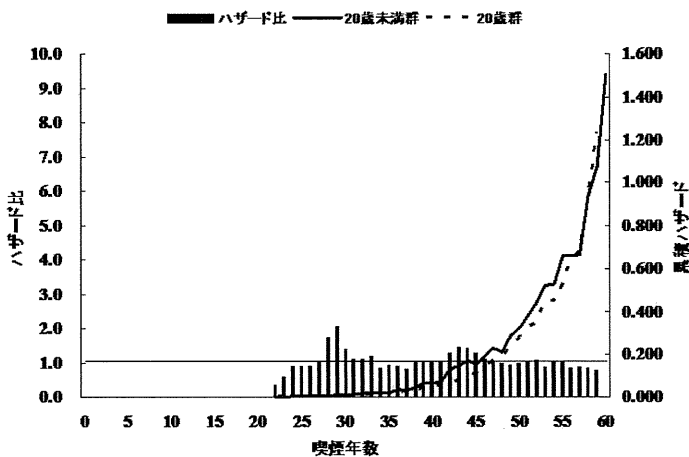


図3. 年齢リスクで調整した喫煙開始年齢群ごとの喫煙年数に応じた肺がん発症ハザード扁平上皮がんと小細胞がん(男喫煙者)

病院臨床情報データベースの構築と活用に関する研究  
—乳がん組織のホルモンレセプターと患者の血清女性ホルモン値との関連—

分担研究者 南 優子 宮城県立がんセンター研究所疫学部門

最近の研究では、乳がんの予後やリスク要因はホルモンレセプターの有無により異なっていることが示され、乳がんは Heterogeneous disease として捉えられるようになってきた。本研究では、閉経後乳がん組織のホルモンレセプターと患者の血清女性ホルモン値との関連を調べ、乳がん患者の内分泌環境を明らかにすることを試みた。また、良性乳腺疾患 (BBD) 患者の血清女性ホルモン値も測定し、これらを乳がん患者と比較した。その結果、乳がんでは、Estrogen receptor (ER) または Progesterone receptor (PR) が陽性の場合、Estrone (E1) やエストロゲンホルモンの前駆体である Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAS) の値が高く、BBD 患者では統計学的に有意ではないが Sex hormone-binding globulin (SHBG) 値が乳がん患者より高かった。これらは、ホルモンレセプター発現の有無により乳がん患者の血清女性ホルモン値には違いがあることを示唆している。近年、アロマターゼの研究などから、腫瘍内でのエストロゲン代謝が注目されているが、乳がん患者のホルモン動態を調べる場合には、腫瘍内だけでなく、血清中のホルモン値も考慮することが重要であると思われた。

#### A. 研究目的

ホルモンレセプター陽性の乳がんはホルモン療法によく反応し予後良好であるが、陰性の場合は治療も困難で予後不良である。また最近の研究ではホルモンレセプターの有無によりリスク要因が異なっていることが示され、乳がんは Heterogeneous disease として捉えられるようになってきた。しかしながら、これまでの研究では、ホルモンを受容する側のレセプターの有無のみが注目され、実際に作用する女性ホルモン値が同時に測定されたことはほとんどない。また、近年、アロマターゼの研究などから、腫瘍内でのエストロゲン代謝が注目されているが、これらの研究では血清ホルモン値の動向はほとんど考慮されていない。

今回、乳がん組織のホルモンレセプターと患者の血清女性ホルモン値を測定し、乳がん患者の内分泌環境を明らかにすることを試みた。目的は以下の2つである。

- (1) 乳がん組織のホルモンレセプターと血清女性ホルモン値との関連を調べる。
- (2) 乳がん患者と良性乳腺疾患 (BBD) 患者の血清女性ホルモン値を比較し、良性と悪性で内分泌環境に違いがあるかどうかを明らかにする。

#### B. 研究方法

平成13年1月から平成14年9月までのホルモン補充療法の既往のない50歳以上閉経後乳がん手術症例72例のうち、血清女性ホルモン値及びホルモンレセプターのデータが得られた53例、および、この期間に血清女性ホルモン値が得られた50歳以上閉経後良性乳腺疾患 (BBD) 17例を対象とした。

##### 1. 調査手順

入院時または初回外来受診時に、研究参加への同意書を取った上で、質問紙（(妊娠出産歴やホルモン補充療法に関する質問を含む）への記入を依頼し、回収した。さらに、血清を採取して、次の5項目の女性ホルモン値を測定した：Estrone (E1), Estradiol (E2), Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAS), Progesterone, Sex hormone-binding globulin (SHBG)。

手術後に、乳がん組織のホルモンレセプター：Estrogen receptor (ER), Progesterone receptor (PR) を測定した。できるだけ、Enzyme immunoassay (EIA) 法と Immunohistochemical analysis (IHC) 法の2法を行なうこととした。

##### 2. 統計解析

女性ホルモン値は正規分布を仮定できなかった所以对数変換し、幾何平均 (geometric

mean)を比較することとした。

ER, PRの有無で各ホルモン値に違いがあるかどうかを、analysis of covarianceにより年齢と閉経年齢を補正した補正幾何平均値の比較により調べた。

### C. 研究結果

乳がん組織のホルモンレセプターは、43例がEIA法、10例がIHC法によった。結果表には示さないが、EIAとIHC双方が得られた症例で調べてみると、EIA法をgold standardとした場合のIHC法の精度は80%以上であった。

表1にER, PR有無別の背景要因の比較を示す。進行した癌ではレセプター陰性の割合が高かった。また、レセプター陽性群で患者の年齢が高いが、閉経年齢は若干低かった。

表2にER, PRと女性ホルモン値との関連を示す。ホルモンレセプターが陽性の場合、DHEASの値が有意に高かった。E1値も高い傾向にあるが、統計学的には有意ではなかった。また、結果表には示さなかったが、ER陽性の患者では、ER濃度とE1値との間に有意な相関が認められた( $r=0.49$ ,  $p=0.0089$ )。

表3にBBD患者の女性ホルモン幾何平均値を示す。さらに、(表には示さないが、)年齢と閉経年齢を考慮した乳がん全体との比較も行なった。BBD患者ではSHBGの値が高かったが、乳がんとの有意な差異は認められなかった( $p=0.1733$ )。またBBD患者ではProgesterone値が有意に低かった( $p=0.0454$ )。

### D. 考察

分析対象数が不十分ではあるが、乳がんでは、ホルモンレセプター発現の有無により、血清女性ホルモン値に違いが見られた。ERまたはPRが陽性の場合、E1やエストロゲンホルモンの前駆体であるDHEASの値が高く、患者自身の血清女性ホルモンがホルモンレセプターを刺激(stimulate)している可能性が示唆された。最近の研究では、腫瘍内でのエストロゲン代謝が注目されているが、乳がん患者のホルモン動態を調べる場合には、血清中の女性ホルモン値も考慮すべきと思われた。

BBDでは、統計学的には有意ではないがSHBG値が乳がんより高かった。E2/SHBGはエストロゲン活性(bioavailable estrogen)を反映しており、この結果は、BBDが乳がんに比べエストロゲン活性が低いことを間接的に示している。

今後、さらに症例を蓄積して、女性ホルモン値と乳がんのリスク要因(妊娠出産歴、肥満度など)との関連も明らかにしたい。また、対象患者を追跡調査し、女性ホルモン値、ホルモンレセプターと再発、生命予後、BBDからの乳がん罹患との関連も分析する予定である。これらの研究によって女性ホルモン値と予後との関連が明らかになれば、女性ホルモン値を参考にしながら、適切なホルモン療法を行えるかもしれない。

### E. 結論

本研究では、乳がん組織のホルモンレセプターと患者の血清女性ホルモン値を測定し、乳がん患者の内分泌環境を明らかにした。また、BBD患者の血清女性ホルモン値も測定し、乳がん患者と比較した。その結果、乳がんでは、ERまたはPRが陽性の場合、E1やエストロゲンホルモンの前駆体であるDHEASの値が高く、BBDでは統計学的には有意ではないがSHBG値が乳がんより高かった。これらのことより、乳がん患者のホルモン動態を調べる場合には、血清中の女性ホルモン値を考慮することが重要であると思われた。今後、対象患者を追跡調査し、女性ホルモン値、ホルモンレセプターと再発、生命予後、BBDからの乳がん罹患との関連を分析する予定である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Minami Y, Tateno H: Associations between cigarette smoking and the risk of four leading cancers in Miyagi Prefecture, Japan: a multi-site case-control study. *Cancer Sci* (formerly, *Jpn J Cancer Res*) (in press)
- 2) Minami Y, Sasaki T, Arai Y, Kurisu Y, Hisamichi S: Diet and systemic lupus erythematosus, a 4-year prospective study of Japanese patients. *J Rheumatol* (in press)

#### 2. 学会発表

- 1) 南 優子: 喫煙とがん—来院経路を考慮した胃がんと肺がんの病院症例対照研究. 第13回日本疫学会, 2003年1月, 福岡.

表 1. Estrogen receptor(ER), Progesterone receptor(PR)の有無別の要因比較

要因	ER		PR	
	+	-	+	-
対象数	37	16	28	25
Stage (%)				
I or II	86.5	81.3	89.3	80.0
III or IV	13.5	18.7	10.7	20.0
手術時平均年齢 (歳)	69.4	64.8	68.8	67.2
平均閉経年齢 (歳)	50.7	50.9	50.6	50.9

表 2. Estrogen receptor(ER), Progesterone receptor(PR)の有無別の女性ホルモン値比較

Factor	ER			PR		
	+	-	P value <sup>a)</sup>	+	-	P value
対象数	37	16		28	25	
Estrone (pg/ml)	12.9	9.4	0.115	13.7	9.7	0.058
Estradiol (pg/ml)	3.6	4.1	0.794	4.3	3.2	0.528
Dehydroepiandrosterone-sulfate (ng/ml)	798.8	507.2	<u>0.0408</u>	899.2	523.1	<u>0.0056</u>
Progesterone (ng/ml)	0.37	0.30	0.361	0.36	0.33	0.733
Sex hormone-binding globulin (nMOL/l)	40.9	47.7	0.504	40.2	46.0	0.246

a) F 検定 (年齢と閉経年齢を補正)

表 3. BBD 患者の女性ホルモン値

要因	n	平均
対象数	17	
生検時平均年齢 (歳)		59.1
平均閉経年齢 (歳)		51.0
Estrone (pg/ml)		10.7
Estradiol (pg/ml)		4.2
Dehydroepiandrosterone-sulfate (ng/ml)		709.0
Progesterone (ng/ml)		0.27
Sex hormone-binding globulin (nMOL/l)		51.9

年齢は算術平均。ホルモン値は幾何平均

厚生労働科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

分担研究報告書

## 消化器がんの臨床疫学データベースの構築と活用に関する研究 —HP除菌コホート研究における新規胃がん発症の判定基準作成—

研究者 松田 徹 （山形県立成人病センター）

<共同研究者： 間部克裕、鈴木克典、加藤智恵子、深瀬和利、佐藤幸雄>

ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌による胃がん罹患をエンドポイントとした、山形県臨床 Helicobacter pylori (HP) 研究会の登録は平成 12 年 11 月から県内の多施設共同調査として開始した。2 年 3 ヶ月を経過した平成 15 年 1 月 30 日現在で、ドック受診 HP 陽性者 580 例を含み登録例数は 3,580 例で、除菌の成功率は 79%であった。除菌判定時に 9 例の胃がんが診断され、その後、胃がんが 3 例発見されており、累積で発見胃がんは 12 例となった。登録された胃がんのうち、殆どの症例は 1 年以内に発見されており、1 年以降の発見例はまだ 2 例のみである。潰瘍と同部位は 10 例、他部位 2 例であった。進行度別には早期がん 5 例、進行がん 6 例、不明 1 例であった。病変部位の組織生検陰性例は 10 例中 7 例であった。除菌後、がんが顕在化した症例も見られた。登録時の、胃がんの偽陰性例の存在は明らかで、これらを不適正例として、対象から一方的に破棄せず、本研究の登録締め切り前に定義を明らかにしておく必要があると考えられた。新発症例と定義される、潰瘍と同部位のがんの条件は、生検で複数回陰性だった場合、他部位発生の条件は、その部位が十分に写っており、がんでないと評価できる場合とした。なお、3 年以降発見は新発症と定義することにした。ドックや地域がん登録との比較においては臨床的な詳細な情報収集の後、除菌群・非除菌、除菌成功・失敗、偽陰性例等を整理し、データ処理を行なうべきものと考えられた。この場合も、やはり偽陰性例は外すべきと考えられたが、偽陰性例をどう定義するかは別としても、疫学的評価法について、さらなる検討が必要であると考えられた。

### A. 研究目的

ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌による胃がん罹患をエンドポイントとした、山形県臨床 HP 研究会の活動により、治療に伴う臨床的事項や発がんの状況、新発症に関する定義づけなどを検討した。

### B. 研究方法

対象は平成 12 年 11 月から県内の多施設共

同調査として登録を開始した HP 陽性消化性潰瘍で、除菌療法を受けた患者、HP 陽性消化性潰瘍で除菌療法を受けなかった患者、ドック受診 HP 陽性者とした。

### C. 研究結果

#### 1). 臨床的事項

登録開始 2 年 3 ヶ月を経過した平成 15 年 1 月 30 日現在で、ドック受診 HP 陽性者 580

例を含み登録例数は 3,580 例である。この中で、除菌の成否に関するデータ回収例数は 1,664 例（除菌判定回収率 71.2%）、1 年後のデータ回収例数は 441 例（回収率 38.0%）であった。登録例中、除菌した人の割合はドック受診者を除き、89.9%であった。性別には男性 72%、女性 28%であった。年齢分布は、除菌群、非除菌群を合わせて 10~19 才代 0.5%、20~29 才代 3.7%、30~39 才代 9.2%、40~49 才代 27.3%、50~59 才代 28.9%、60~69 才代 20.1%、70~79 才代 9.3%、80~89 才代 0.9%であった。除菌群の疾患は胃潰瘍 55.4%、十二指腸潰瘍 32.9%、胃・十二指腸潰瘍 7.8%、その他 3.8%であった。潰瘍症例の初発・再発別登録数は、初発 683 例、再発 2,145 例で、各々 88.3%、90.5%が除菌療法を受けた。除菌の成功率は、当初 83%であったものが 75%まで低下し、その後、わずかずつ上昇し、最近では 79%となった。この原因は除菌判定に用いられる呼気試験 (UBT) の偽陰性例が注目され、他項目による除菌判定を追加したことによると考えられた。除菌成功率は年齢、性、疾患、潰瘍の部位、ステージ等による差は認められなかった。除菌に伴う副作用は下痢・軟便が最も多く 10.6%で、味覚障害が 2.3%、その他 3.5%であった。副作用のため除菌療法の中止を余儀なくされた症例は 7 例 (0.45%) であった。その原因は薬剤アレルギー 3 例、出血性腸炎 2 例、水様便 1 例、肝機能障害 1 例であった。除菌前後の自覚症状は治療前で、無し 40.4%、心カ部痛 40.4%、胸焼け 6.4%であった。除菌成功群では治療後は症状なしが 88.9%となった。除菌判定時の新たな疾患は胃・十二指腸びらんが 9.5%、GERD が 5.2%、その他 0.8%であったが、この時

点で 9 例の胃がんが診断されている。除菌の一年後の新たな疾患は、まだ結果回収が十分ではないものの、除菌群では胃・十二指腸びらん 16.3%、GERD 11.4%で、この時点でも胃がんが 3 例 (0.8%) 発見されており、累積で発見胃がんは 12 例となった。一方、症例数は少ないものの、非除菌群からの胃がん発生は無かった。

## 2). 胃がん発生

登録された胃がん 12 例中、殆どの症例は 1 年以内に発見されており、1 年以降の発見例はまだ 2 例のみである (図 1)。登録された潰瘍の部位と同部位は 10 例で、他部位は 2 例であった (図 2)。進行度別には早期がん 5 例、進行がん 6 例、不明 1 例であった (図 3)。病変部位の組織生検陰性例は 10 例中 7 例であった。除菌後、がんが顕在化した症例も見られた。

## D. 考察

ヘリコクター・ピロ菌の除菌による胃がん罹患をエンドポイントとした、山形県臨床 HP 研究会の登録を開始してから 2 年 3 ヶ月経過した。登録 3,580 名中、すでに 12 名の胃がん発症があり、地域がん登録の胃がん発症の期待値に見合う数が出ているとも言える。しかし、臨床的には単純に登録後発症と考えがたい症例が多い。すなわち、偽陰性例の存在 1) は明らかで、その原因は臨床に直結し、興味深い点が多い。生検のサンプリングエラーや病理組織診断の問題がある。すなわち除菌によって炎症が消失し、内視鏡診断と病理診断が容易になることが判明し、単に内視鏡診断のみが偽陰性の問題では無いように考えられる。これらを不適正例として、対象から一方的に破棄せず、本



研究の登録締め切り前に定義を明らかにしておく必要があると考えられた。

斜線で示した A, B, C, D は偽陰性例、空白で示したあ, い, う, えの部分はがん発生例とした (図 4)。「'」は 1 年後の印、「''」は 2 年後とした。進行がんは 1 年以内発見は全て偽陰性例とした (C, D)。進行がんで、1 年以降のものは、フィルム你再評価のうえ、新発生が確認できたもののみを発症とした (う', う'', え', え'')。早期がんの同部位発生は複数回の生検を行い、病理組織学的にがん陰性 (陰性には腫瘍性ながら、がんと言えなかったものを除く) の後、がんを診断できたもののみを発症とした (あ, あ', あ'')。他部位発生の条件は、その部位が十分に写っており、がんでないと評価できる場合とした (い, い', い'')。すなわち、登録後 1 年以内の発見早期がんは下記を満たした場合は偽陰性例と定義した。  
i) 同部位の場合、生検を行なったが、生検回数が 1 回だけで、がん陰性の場合と、生検を行なわなかった場合、ii) 他部位はその部分が評価出来るような写り方をしていない場合、写っているが悪性と考えなかった場合である。進行がんは 1 年以内は全て偽陰性、1 年以上の場合は早期がんの偽陰性の診断に準ずることとした。レントゲン診断 2) も行なっている場合は、同様に、描出されていたかどうかポイントとなり、内視鏡と同じ考え方で処理することとした。これらの定義づけは行なったが、長年にわたり、この定義をあてはめることにも問題があり、この際、どこかの時点で線引きが必要と考えられ、諸状況から見て 3 年以降発見は新発生と定義することにした。これらの定義に従えば、現在診断されている 12

例の胃がんで、新発生例は少ない。

以上のような計画で胃がん発生率の内部比較を行なうことについての問題は無いと考えられる。しかし、外部との比較として、ドックや地域がん登録との比較が実施される必要がある。この場合も、やはり偽陰性例は外すべきと考えられる。この際、ドックや非除菌群は胃の検査の機会が少なく、発生率は仮定によれば除菌例より多くなるはずなのに、期待値よりも低くなる可能性もあるが、これは本研究の持つ限界と考えるしか無さそうである。しかし、その疫学的評価法について、さらなる検討が必要であると考えられた。偽陰性例をどう定義するかは別としても、登録された集団の中のがんの存在は明らかで、地域がん登録の罹患率との比較にあたっては、慎重を要する。臨床的な詳細な情報収集の後、はっきりと除菌群・非除菌、除菌成功・失敗、偽陰性例等を整理し、データ処理を行なうべきものと考えられた。

## E. 結論

ヘリコバクタ・ピロリの除菌がその後の胃がん発生の予防に寄与するかどうかを検証するため、平成 12 年 11 月から山形県内で多施設共同調査を開始した。平成 15 年 1 月 30 日現在、登録例数は 3,580 例で、除菌の成功率は 79%であった。除菌判定時に 9 例の胃がんが診断され、その後、さらに 3 例発見された。これら胃がんの殆どは 1 年以内に診断されており、1 年以降の診断例は 2 例であった。偽陰性例の存在は明らかであった。新発生と判定する条件は、潰瘍と同部位の場合は生検で複数回陰性であること、他部位の場合はその部位が十分に写

っており、がんでないと評価できるもの、ただし3年以降発見は全て新発生と定義することが妥当と考えた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 間部克祐、山田正美、小国伊太郎、原征彦、深瀬和利、松田徹、武田弘明、河田純男：食品に含まれる抗 *Helicobacter pylori* 活性物質 緑茶カテキン、*Helicobacter Research* (2002) 6, No.2: 116-121.
- 2) 遠藤ルリ子、間部克祐、行徳美香、桜井千鶴、磯部由美、仲野幸子、鈴木康之、深瀬和利、松田徹、高梨伸司、大崎勝弘：内視鏡時における抗血小板剤の休薬期間の検討。山形県病医誌、(2002) 36, No.2: 181-185
- 3) 佐藤幸雄、松田徹、鈴木克典、菊地惇、

横山絃一：がん患者の生存率と死因。JACR MONOGRAPH、(2003) No.8: 71-73

- 4) 本間正巳、高橋孝、國井一彦、横山絃一、松田徹、深井正仁、佐藤幸雄：山形県がん登録（第59報）平成11年（1999年）標準集計 山形県医師会会報、(2003) 619: 25-43
  - 5) 横山絃一、松田徹、佐藤幸雄：山形県がん登録最近15年間の生存率と死因調査 山形県医師会会報、(2003) 619: 44-46
  - 6) 松田徹：平成12年度山形県消化器がん集団検診成績 山形県医師会学術雑誌、(2003) 25: 42-52
- ##### 2. 学会発表
- 1) 松田徹：がん克服への応援歌-診断・治療・ケア-、平成14年度がん征圧全国大会シンポジウム、山形、2002年
  - 2) 佐藤幸雄、松田徹、鈴木克典、菊地惇、横山絃一、第11回地域がん登録全国協議会総会研究会、米子、2002年

