

本研究の目的は、わが国における肺がん死亡の出生コホート現象を理解するために必要な出生コホート別喫煙状況を把握し、喫煙関連がんにおける世代別喫煙対策の基礎資料とすることである。

B. 研究方法

(1) 解析対象者

解析対象は、6 府県コホート研究(6-pref、ベースライン調査年:1965年)、3 府県コホート研究(3-pref、同 1983~1985年、90年)、文部科学省科学研究費による大規模コホート研究(JACC、同 1988~90年)、および厚生労働省多目的コホート研究 I および II (JPHC I、同 1990年および JPHC II、同 1993~1994年)の参加者である。各コホート研究のベースライン時において喫煙に関する自記式質問調査票に回答し、1900 年生まれ以降のもので調査時 79 歳以下のものを解析対象とした。それぞれのコホート研究における対象者数および出生年の分布は以下の通りである。男性(1) 6-pref: 108,819 名(1900~26 年生まれ)、(2) 3-pref: 44,451 名(1903~1950 年生まれ)、(3) JACC: 44,201 名(1907~1952 年生まれ)、(4) JPHC: 20,581 名(1930~54 年生まれ) (JPHC I)、24,611 名(1923~54 年生まれ) (JPHC II)、計 242,663 名、女性(1) 6-pref: 125,394 名(1900~26 年生まれ)、(2) 3-pref: 43,702 名(1903~50 年生まれ)、(3) JACC: 計 55,592 名(1907~1952 年生まれ)、(4) JPHC: 計 22,407 名(1930~54 年生まれ) (JPHC I)、27,231 名(1923~54 年生まれ) (JPHC II)、計 274,326 名。喫煙歴に関する質問票の回答が不完全の者は解析から除外した。

(2) 出生コホート別喫煙率

各コホート研究でのベースライン時における喫煙状況に関する質問より、喫煙者を現在喫煙者、過去喫煙者、非喫煙者に分類した。現在喫煙者および過去喫煙者の合計を喫煙経験者とした。それぞれのコホート研究について、1 年出生コホート別に現在喫煙者率、過去喫煙者率、非喫煙者率および喫煙経験者率を男女別の 5 年移動平均として計算した。

(3) 出生コホート別生涯喫煙率

3-pref、JACC および JPHC I、II の対象者の男女別出生コホート別生涯喫煙率を計算した。現在喫煙者は、喫煙開始年齢からベースライン時まで継続喫煙とし、過去喫煙者は喫煙開始年齢および禁煙年齢まで継続喫煙と定義した。非喫煙者は出生からベースライン年まで非喫煙と定義した。1900 年生まれ以降、5 年出生コホートを 1 グループ(1900~1904 年生まれ、1905

~1909 年生まれ...1950~1954 年生まれ)とし、それぞれの出生コホートについて出生年から調査年まで各年毎に喫煙者の割合を計算し生涯喫煙曲線を描いた。

C. 結果

(1) 出生コホート別喫煙率

図 1 および図 2 に出生コホート別喫煙率を示した。男性(図 1)では、それぞれの大規模コホートから得られた出生コホート別喫煙経験者率と非喫煙者率はほぼ一致した傾向を示した。すなわち、1900 年コホート以降漸次喫煙経験者率(図 1-D)は上昇し、1925 年コホートの前後でピークを示し、約 85~90%に達した。以降漸次減少し 1937 年前後コホートで低下の底を示した後、再び出生コホートが若くなるに従い上昇していた。1925 年コホートおよび 1937 年コホートの喫煙経験者率差は連続的に観察できた 3-pref、JACC、JPHC II コホート研究ではそれぞれ 9%、11%、10%であった。非喫煙者率(図 1-C)は逆に、1900 年コホート以降 1925 年前後コホートまで低下していた。その後上昇し、1937 年前後コホートでピークを迎え、再び低下していた。現在喫煙者率(図 1-A)は、1900 年生まれ以降上昇し 1925 年前後コホートで一度ピークを示し低下に転じたが、1937 年前後コホート以降再び上昇に転じていた。現在喫煙率の値は、6-pref ではその他のコホート研究と異なり 70%以上と高かった。過去喫煙者率(図 1-B)は、3-pref、JACC および JPHC I、JPHC II では出生コホート年が若くなるに従い低くなるが、JPHC I における 1945 年以降コホートで上昇傾向がみられた。6-pref コホート研究対象者では過去喫煙者率が 10%以下と他のコホート研究に比して低かった。

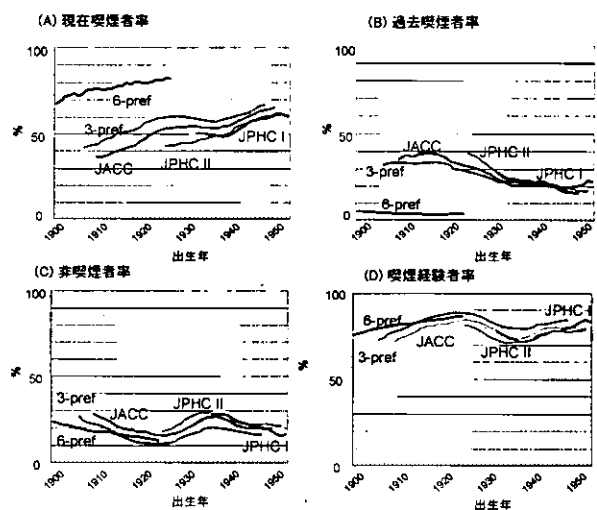


図 1 各コホート研究における喫煙率(男)

女性の出生コホート別喫煙率(図2)は男性ほどの一致性は示さなかったが、ほぼ同様の傾向が各コホート研究間で認められた。女性の喫煙経験者は全世代で男性より少なかった。喫煙経験者率(図2-D)は、1900年コホート以降6-prefとJACCでは漸次低下していた。3-prefでは1915年前後コホートまで若干の増加傾向を示すものの以降低下していた。JACCでは低下の底は1928年コホートに認められ、以降漸増していた。そのほかのコホート研究では底は明瞭ではなかったが、明確な上昇傾向が1937年前後コホート(JPHC I, II)および1940年コホート(3-pref)で観察された。喫煙経験者率の値は、3-prefで他のコホート研究よりも高かった。現在喫煙者率(図2-A)は、1900年生まれ以降減少(6-pref)またはほぼ一定(3-pref)であった。1930年代後半生まれのコホート以降増加傾向を示した。3-prefは他のコホート研究よりも全出生コホートにわたり現在喫煙者率が高かった。過去喫煙者率(図2-B)は出生コホートが若くなるにつれ減少していた。6-prefコホート研究対象者では過去喫煙者はほとんどいなかった。ここでも3-prefの過去喫煙者率が他のコホート研究と比して高かった。

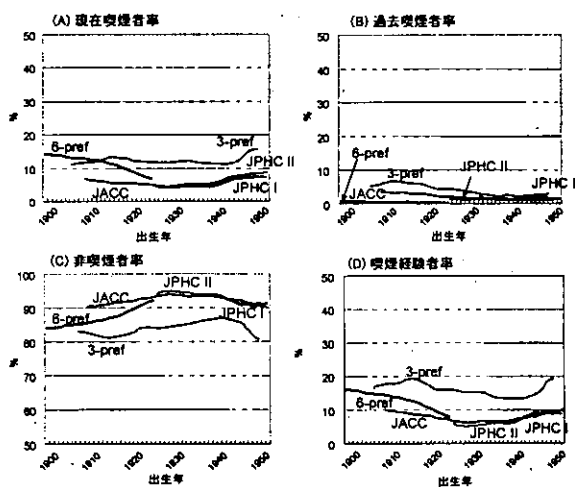


図2 各コホート研究における喫煙率(女)

(2) 出生コホート別生涯喫煙率

3-pref、JACCおよびJPHCコホート研究の対象者より5年出生コホート別生涯喫煙曲線を描いた(図3)。曲線は、各コホート研究を合計して描いた。男性(図3-A)では、1900~1904生まれ以降1925~1929年コホートまで生涯喫煙率のピークは世代が若くなるにつれて高くなっていった。その後の出生コホートでは生涯喫煙率のピークの低下がみられ、もっとも低い出生コホートは1935~1939年生まれであった。若年コホート(1940~1949年コホート)では再び

ピークは高くなっていったが、1950+年出生コホートでは若干の減少傾向が現れた。また、曲線の立ち上がりは、世代が若くなるにつれ急峻になっており、喫煙開始の若年化がみられた。曲線の形態は世代が若くなるにつれピークが鋭敏になっており、若い世代では若年で多くの者が喫煙を開始するものの、その後の禁煙者も多いことがうかがわれた。

女性(図3-B)では、1900~1904年生まれ以降男性と逆のパターンを示した。喫煙率のピークは、1900~1904年コホートから1935~1939年コホートまで低下していた。1940年コホート以降、急激に上昇した。1940年出生以降のコホートでは喫煙率曲線のピークは1990年時点では見られなかった。1900~1939年コホートにおける生涯喫煙曲線は、男性に比し立ち上がりが緩やかであった。また、男性に比してピークに達した後、曲線は緩やかな減少カーブを描いた。1945年コホート以降、喫煙率は急速に立ち上がり、男性でみられる曲線の形態に近づいた。

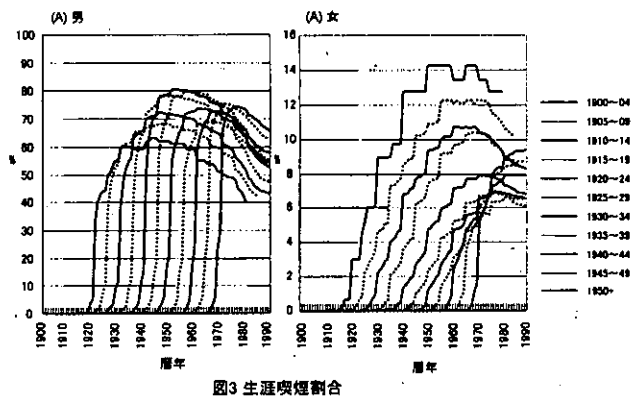


図3 生涯喫煙割合

喫煙曲線上に年齢別喫煙率を新たに示した(図4)。男性(図4-A)と女性(図4-AB)では全く異なる傾向を示した。男性では、30歳までの喫煙率は1900年以降急激に上昇していたが、1940年から1950年にかけてどの年齢層でも低下をしていた。1950年以降若年での喫煙率は再び急速に増加しており、20までに喫煙を開始する者は1940年以降50%を越えていた。男性で喫煙率が最大になるのは30歳で、その後の喫煙率はどの世代でも低下していた。一方女性では、20歳喫煙率は1920年から1940年代まで低下を続けたが、1950年以降急速な上昇を示した。30歳喫煙率は1950年始めまで、40歳喫煙率は1960年始めまで、50、60歳喫煙率は全暦年にわたり低下していたが、以降急激に上昇していた。女性で喫煙率のピークを示す年齢は、1900年~1935年コホートで50歳、1935

年～1949年コホートで40歳であり、後年まで喫煙を開始することを示していた。

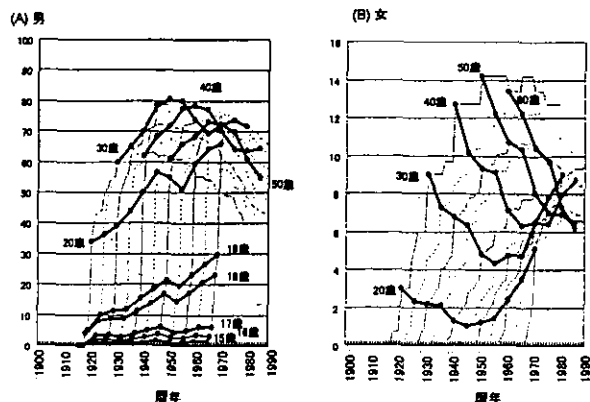


図4 生涯喫煙割合(年齢別)

D. 考察

(1) 出生コホート別喫煙率

出生コホート別喫煙率は、男性では調査地域が異なる各コホート研究でも一致した傾向を示しており、時代の背景が同様であれば喫煙習慣の形成に同じ影響をおよぼしたと推察された。女性においても、各コホート研究でほぼ同様の傾向を示したが、男性ほどの一致性は見られなかった。比較的都市部を調査対象地域に含む 3-pref コホート研究における女性の喫煙率が高いことから、調査地域の違いが特に女性では喫煙行動に大きな影響を及ぼすと考えられ、男性ほどの一致した傾向が認められにくかったのであろう。

出生コホートに見られた喫煙経験者率の推移は、出生コホート別肺がん死亡率の推移で見られた傾向とほぼ一致していた。男性における肺がん死亡率の上昇のピークは 1927 年前後出生コホートで認められ、その後の出生コホートでは低下傾向を示す。低下の谷は、1937 年前後コホートで認められている。女性では、死亡率上昇が低下に転じた出生コホートが男性より約 10 年早く出現し、低下の底は 1927 年前後コホートに認められるが、低下の底は男性ほど顕著ではない。男性の 1937 年前後コホートにおける肺がん死亡率の明らかな谷は、喫煙率の谷と一致しており、喫煙率の低下で説明できる。女性では 1900 年生まれ以降男性とは逆に喫煙率が下がっていったことで肺がん死亡率が低くなる世代が男性より早く出現したと考えられる。出生コホート別肺がん死亡率に男性ほどの明らかな谷が認められていないのは、女性の喫煙率でも明らかな低下の谷がないからであろう。

1900 年から 1950 年出生コホートで喫煙傾向が一致する背景には、第二次大戦前後の影響が

大きいと推察される。戦前戦後のたばこ配給時、戦後のたばこ不足期、その後の急速なたばこの普及期をその世代がどの年齢で経過したかにより、出生コホートのあるいは男女の喫煙状況に多大な影響を及ぼしたと考えられる。若年出生コホートで急速に喫煙率を伸ばした背景は、戦後たばこ不足時期を過ぎた後 1950 年代以降の急速なたばこの普及にあると考えられる。この時期に喫煙を開始した出生コホートは 1940 年生まれ以降で、これからがん年齢に達することから、むしろ今後の肺がん死亡および喫煙関連がんの動向に寄与する世代である。女性では男性に比べ喫煙者率そのものが低く、その結果肺がん死亡率は男性よりも低く抑えられたと考えられる。しかし、若い出生コホートの喫煙者率は急速に増加しており、この世代の肺がん死亡の動向をモニタする必要がある。

6-pref の喫煙経験者率は他のコホート研究とほとんど同じであるのに対し、現在喫煙者率、過去喫煙者率は 3-pref、JACC、JPHC I、II と大きく異なっていた。6-pref は 3-pref、JACC より約 30 年、JPHC より約 35 年早く調査が行われている。同じ出生コホートでもベースライン調査年が遅くなると禁煙者が増加したことが伺える。

(2) 出生コホート別生涯喫煙率

生涯喫煙率で観察された出生コホート別喫煙率のピークの推移は、喫煙経験者率の推移と同様であった。すなわち、男性では 1935～1939 年出生コホートで最も低く、女性では 1904～1909 年出生コホート以降急速に低くなっていた。

出生コホート別生涯喫煙率はいくつかの国で報告されている。米国では男女ともに出生コホート別生涯喫煙率は上昇し、その後減少する。喫煙率が最も高い出生コホートは男女または人種により異なるが、白人男性では 1910～1914 年出生コホート白人女性では 1925～1929 年出生コホートに現れる。欧州の国においてもほぼ同様に出生コホートが若くなるに従い一端上昇するが、ある出生コホートでピークを迎えた後減少する。すでに、欧米ではいくつかの国で、喫煙率の低下に伴って肺がん死亡率の低下が観察されている。一方、本研究で観察された生涯喫煙率の推移、つまり一度は世代が若くなるに従い低下するものの、より若年出生コホートで再び増加する、という傾向はわが国の特徴であり、欧米で報告されている生涯喫煙状況とは様相が異なる。今後喫煙率を上げた若年出生コホートが老年期に入りがん年齢に達すると思われるため、欧米と同様の肺がん死亡率低下が

見られるかは不明である。

女性の生涯喫煙曲線は男性に比べて全体的に緩やかなことから、喫煙開始が高齢になっても続くという特徴が伺われた。これは男性ほどの明らかな肺がん死亡率低下の谷となって現れない一因であると予想された。しかし、若い出生コホートの喫煙パターンは男性に類似してきており、喫煙者率が高い世代の肺がん死亡率の増加が危惧される。

E. 結論

わが国の出生年コホート喫煙率の推移は、男性では1900年生まれ以降1925年生まれ前後まで喫煙率が上昇し、一度低下するものの1937年生まれ前後から再び増加していた。女性では、1900年生まれ以降低下傾向を示すが、1940年代生まれ以降では明らかに増加していた。これら出生コホート別喫煙経験者率の推移は肺がん死亡率の動向とほぼ一致していた。今後、男女ともに1940年生まれ以降の喫煙率が伸びた世代ががん年齢に達するため、喫煙関連がんの増加が危惧される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
- 1) 金子 聰、祖父江友孝：肺癌の今後。最新医学 58:2462-2469, 2003
- 2) Kaneko S, Ishikawa KB, Yoshimi I, Marugame T, Hamashima C, Kamo K, Mizuno S, Sobue T: Projection of lung cancer mortality in Japan. Cancer Sci 94:919-923, 2003
- 3) Yoshimi I, Kaneko S: Mortality trend in female breast cancer in Japan: 1960-2000. Jpn J Clin Oncol 33:254-255, 2003
- 4) Kaneko S, Sobue T: Mortality trends of all cancer sites in Japan: 1960-2000. Jpn J Clin Oncol 33:51-52, 2003
- 5) Kaneko S, Tamakoshi A, Ohno Y, Mizoue T, Yoshimura T: Menstrual and reproductive factors and the mortality risk of gastric cancer in Japanese menopausal females. Cancer Causes Control 14:53-59, 2003
- 6) Kaneko S, Yoshimi I: Mortality trend of stomach cancer in Japan: 1960-2000. Jpn J Clin Oncol 33:105-106, 2003
- 7) Kaneko S, Yoshimi I: Mortality trend of stomach cancer in Japan: 1960-2000. Jpn

J Clin Oncol 33:105-106, 2003

- 8) Mizoue T, Yoshimura T, Tokui N, Hoshiyama Y, Yatsuya H, Sakata K, Kondo T, Kikuchi S, Toyoshima H, Hayakawa N, Tamakoshi A, Ohno Y, Fujino Y, Kaneko S: Prospective study of screening for stomach cancer in Japan. Int J Cancer 106:103-107, 2003

2. 学会発表

- 1) 金子 聰、水野正一、丸亀知美、吉見逸郎、濱島ちさと、祖父江友孝。がん死亡の将来予測に関する検討。第62回日本癌学会総会 名古屋 2003. 9. 26
- 2) 金子 聰。地域がん診療拠点病院における院内がん登録の整備。第12回地域がん登録全国協議会 福井 2003. 9. 12
- 3) 加茂憲一、金子 聰、吉見逸郎、丸亀知美、今村由香、濱島ちさと、祖父江友孝、味木和喜子、津熊秀明、水野正一。がん罹患数の全国推定方法に関する検討。第14回日本疫学会学術総会 山形 2004. 1. 23
- 4) 吉見逸郎、水野正一、丸亀知美、加茂憲一、今村由香、金子 聰、祖父江友孝。悪性新生物による死亡数の将来推計の試み。第14回日本疫学会学術総会 山形 2004. 1. 23
- 5) 今村由香、金子 聰、加茂憲一、祖父江友孝。院内がん登録標準化に向けての取扱い規約とTNM分類についてのがん登録担当者への支援の在り方について：主要5部位における病分類からの考察。第14回日本疫学会学術総会 山形 2004. 1. 23

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
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係の解析

分担研究者 井上真奈美 国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部

研究要旨 胃がんの高危険病変とみられている慢性萎縮性胃炎の状況（有無および程度）ごとに胃がんのリスク要因を探索することにより、慢性萎縮性胃炎がない、あるいは既に存在する状況において、どのような生活習慣が胃がん発症に貢献、あるいは予防的に働いているかについて、前向き研究手法により検討した。5,374人の胃内視鏡検査受診者を長期間追跡し（平均追跡期間12.2年）、新発性胃がん患者134例を把握した。この集団を用いて、ベースライン検査時の慢性萎縮性胃炎の有無、程度と生活習慣因子などの関連を分析した。その結果、慢性萎縮性胃炎がある場合、萎縮の程度が大きいほど、胃がん家族歴との関連が大きかった。毎日飲酒は慢性萎縮性胃炎がない、あるいは軽度の場合に胃がんリスクを増加させ、生野菜や果物摂取により、胃がんリスクの低下傾向がみられた。しかし、喫煙、塩辛いもの、お茶・コーヒー摂取等によるリスク変動は小さかった。さらに、萎縮の程度が軽度なものでは、食事量を減らす、塩分を控える、さっぱりした食事に変えるなどの食習慣改善行動が胃がんに至るリスクを低下させる傾向が見られた。以上のことから、慢性萎縮性胃炎の程度によって胃がん発症に関連する要因の異なり、萎縮の程度が軽度な場合には、生活習慣を改善することによる胃がん予防が期待できることが示唆された。ことが示唆された。

A. 研究目的

本研究は、日本人に主要ながんである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慢性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、多数の胃内視鏡受診者を長期間追跡してベースライン調査時の各種所見、因子と胃がんリスクの関係を調べることをねらいとしている。本年度は、慢性萎縮性胃炎の有無および程度ごとに胃がんのリスク要因を探索することにより、慢性萎縮性胃炎がない場合、あるいは既に存在する状況においてはその程度によって、どのような生活習

慣が胃がん発症に貢献、あるいは予防的に働いているかについて、前向き研究手法により検討した。

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、生活習慣に関するアンケート調査に回答した5,859人のうち、胃がん患者および胃切除を受けた者を除く5,374人のその後のがん罹患について、長期間追跡している。追跡の方法は病歴、郵送調査、地域がん登録との記録照合によっておこなっており、平成15年3月末

日現在で平均追跡期間は12.2年、新発生胃がん134例を把握した。このうち30%の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、またこの間の追跡不能割合は13.2%であった。

追跡結果を用いて、ベースラインにおける内視鏡調査時の慢性萎縮性胃炎の有無及び程度別に、喫煙、飲酒、食習慣等などの生活習慣要因による胃がん発生リスクをハザード比により算出した。解析にはCox比例ハザードモデルを用いた。

C. 研究結果

5,374人の追跡対象者を平均12.2年追跡した結果、新発生胃がんが134例（男98人、女36人、対前年比4例増加）を把握した。対象者の慢性萎縮性胃炎別にみた分布は表1の通りである。

表2は、慢性萎縮性胃炎の有無及び程度別にみた、生活習慣要因の胃がん発生リスクをハザード比で表したものである。性、年齢、胃がん家族歴（胃がん家族歴のハザード比算出時を除く）を調整したハザード比を主たるものについて示した（*印を付したものは統計学的に有意 $p < 0.05$ ）。これによると、慢性萎縮性胃炎がある場合、萎縮の程度が大きいほど、胃がん家族歴との関連が大きかった。毎日飲酒により慢性萎縮性胃炎がない、あるいは萎縮が軽度の場合に胃がんリスクが増加し、逆に生野菜や果物摂取により、胃がんリスクの低下する傾向がみられた。喫煙、塩辛いものの嗜好、お茶・コーヒー摂取等によるリスク変動は小さかった。さらに、萎縮の程度が軽度なものでは、食事量を減らす、塩分を控える、さっぱりした食事に変えるなどの食習慣改善行動により胃がんに至るリスクが低下する傾向が見られた。

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慢性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ものである。今回の解析では、以前に胃がんと生活習慣との関連について中間解析としておこなった4.4年及び6年時のものより、追跡期間が2倍以上となっているが、リスクの大きさは追跡が長期化するに連れ、減弱する傾向が見られていた。にもかかわらず、胃がん家族歴に関しては、萎縮があり、さらに程度が進行するにつれてリスクの明らかな増加傾向を示すという一貫した傾向が観察されていた。

本研究集団には、慢性萎縮性胃炎のない者が2割弱であり、さらに、この群からの胃がんの発生は9例と少なかった。このため、萎縮のない群における胃がんリスク要因は、この集団を用いて特定するのは困難と考えられる。

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12.2年）、新発生胃がん患者134例を把握した。この集団を用いて、ベースライン検査時の慢性萎縮性胃炎の有無、程度と生活習慣因子などの関連を分析した。その結果、慢性萎縮性胃炎がある場合、萎縮の程度が大きいほど、胃がん家族歴との関連が大きかった。毎日飲酒は慢性萎縮性胃炎がない、あるいは軽度の場合に胃がんリスクを増加させ、生野菜や果物摂取により、胃がんリスクの低下傾向がみられた。さらに、萎縮の程度が軽度なものでは、食事量を減らす、塩分を控える、さっぱりした食事に変えるなどの食習慣改善行動が

胃がんに至るリスクを低下させる傾向が見られた。以上のことから、慢性萎縮性胃炎の程度によって胃がん発症に関連する要因の異なり、萎縮の程度が軽度な場合には、生活習慣を改善することによる胃がん予防が期待できることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表 (本研究課題に関連した論文のみ)

1. Ito LS, Inoue M, Tajima K, Yamamura Y, Kodera Y, Takezaki T, Hamajima N, Hirose K, 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* 2003; 13: 24-31.

2. Hamajima N, Katsuda N, Matsuo K, Saito

T, Hirose K, Inoue M, Zaki TT, Tajima K, Tominaga S. High anti-Helicobacter pylori antibody seropositivity associated with the combination of IL-8-251TT and IL-10-819TT genotypes. *Helicobacter*. 2003; 8: 105-110.

3. Inoue M, Tajima K, Takezaki T, Hamajima N, Hirose K, Ito H, Tominaga S. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan: nested case-control study from the hospital-based epidemiologic research program at Aichi Cancer Center (HERPACC). *Int J Epidemiol*, 2003; 32: 257-262.

2. 学会発表

なし

H. 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

表1 対象者の慢性萎縮性胃炎別にみた対象者分布

	全体	萎縮なし	萎縮あり				
			全体	軽度	中等度	高度	不詳
数	5,374	976	4,398	2,650	1,357	327	64
割合(%)		18.2	81.8	49.3	25.2	6.1	1.2
年齢(歳)	50.3	45.3	51.4	49.9	53.5	55.5	
人年	65,820	11,848	53,973	32,757	16,488	3,960	
胃がん発生数	134	9	125	56	52	14	3
男							
割合(%)	2,551	367	2,184	1,229	714	204	37
年齢(歳)		14.4	85.6	48.2	28	8	1.4
人年	50.7	45.3	51.4	49.9	53.5	55.5	
胃がん発生数	98	5	93	41	37	13	2
女							
割合(%)	2,823	609	2,214	1,421	643	123	27
年齢(歳)		21.6	78.4	50.3	22.8	4.4	0.9
人年	49.9	45.3	51.4	49.9	53.5	55.5	
胃がん発生数	36	4	32	15	15	1	1

表2 慢性萎縮性胃炎の有無及び程度別にみた、生活習慣要因の胃がん発生に対するハザード比

要因	カテゴリー		全体	萎縮なし	萎縮あり			
	対照	比較			全体	軽度	中等度	高度
胃がん家族歴	無	有	1.88*	0.47	2.04*	1.71	1.99*	3.74*
飲酒	飲まない/時々	やめた	1.37	-	1.41	1.37	1.18	2.34
		毎日	1.47	6.91*	1.37	2.04*	0.77	1.43
喫煙	吸わない	やめた	0.85	0.80	0.82	0.45	1.34	0.93
		毎日 1-20本	0.78	-	0.78	0.65	0.87	1.22
		毎日 20本以上	1.20	3.55	1.12	0.86	1.04	2.16
コーヒー	まれ	時々	1.16	0.44	1.33	2.22	0.68	4.74
		毎日	1.21	0.28	1.44	2.57*	0.79	2.49
紅茶	まれ	時々	0.81	1.59	0.73	0.74	0.91	0.40
		毎日	0.58	3.49	0.42	0.27	0.46	1.42
熱いお茶	まれ	時々	0.67	0.77	0.71	0.77	0.45	1.46
		毎日	0.83	0.89	0.84	0.74	0.73	2.44
牛乳	まれ	時々	1.61	-	1.50	1.36	2.10	0.46
		毎日	1.40	-	1.33	1.34	1.47	0.81
ヨーグルト・乳酸飲料	まれ	時々	0.89	0.46	0.96	0.95	0.83	1.25
		毎日	1.40	1.44	1.45	0.56	1.60	4.13*
油こいもの	嫌い	好き	0.96	1.60	0.94	0.58	1.58	0.46
あっさりしたもの	嫌い	好き	0.76	0.45	0.80	0.91	0.65	1.05
甘いもの	嫌い	好き	0.90	1.35	0.85	0.69	1.30	0.54
塩辛いもの	嫌い	好き	0.95	1.20	0.92	1.05	0.97	0.50
生野菜	まれ	時々	0.70	1.37	0.70	0.66	1.10	0.29*
		毎日	0.61	0.81	0.60	0.82	0.77	0.16
緑黄色野菜	まれ	時々	0.76	0.17	0.88	0.71	1.87	1.10
		毎日	0.57	0.11	0.64	0.51	1.84	0.29
果物	まれ	時々	0.60	0.65	0.63	0.60	0.66	1.07
		毎日	0.52*	0.58	0.56	0.28*	0.90	1.47
塩干魚	まれ	時々	0.79	0.47	0.79	0.84	1.09	0.29
		毎日	0.82	-	0.90	0.72	1.10	1.90
動物肉	まれ	時々	0.65	-	0.61	0.64	0.52	0.85
		毎日	0.75	-	0.66	0.57	0.78	0.39
食事量	減らしていない	減らしている	0.72	0.38	0.74	0.52*	0.97	1.32
塩辛いもの	控えていない	控えている	0.65*	0.63	0.65*	0.55	0.67	0.99

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 愛知医科大学医学部公衆衛生学 教授

研究要旨

I. 北海道の某町（農漁村地区）の基本健康診査を1997年と2003年の2回受診した住民を対象として、血清 *H. pylori* 抗体の陽転率と陰転率を求めた。陽転率は3.5/千人年（1997年陰性者242人）、陰転率は6.5千人年（同陽性者408人）で陰転率の方が高かった。また、両年の抗体陽性率を同年齢ごとに比べると、2003年が有意に低く、この町でも出生コホートの *H. pylori* 抗体陽性率の低下が観察された。

II. 東京の某職域の健診を1989年に受診した9,504人のうち、2003年5月までに胃がんと診断された92人を症例とした。症例1に3例の対照を組み合わせてコホート内症例対照研究を行った。胃がんリスクのオッズ比（95%信頼区間）は Pepsinogen 1と2の比（PG1/PG2）3.0未満では2.87（1.70, 4.85）、*H. pylori* 抗体陽性では4.02（1.81, 8.95）であった。

III. IIの胃がんのうち、19例が1998年も健診を受診してその後に胃がんと診断されていた。この19例を症例とし、各々に3例の対照を組み合わせて、コホート内症例対照研究で、血清 pepsinogen 値の変化と胃がんの関係を分析した。胃がん発生の過程で、PG1/PG2の値が大きく動くことは否定的であったが、pepsinogen1と2それぞれについては、低下する可能性は否定できない結果であった。

A. 研究目的

I. 地域における *Helicobacter pylori* 抗体の追跡調査

これまでの研究で、東京を中心とした40歳以上の職域集団（研究IIIの対象者）を対象とした血清研究で、*H. pylori* 抗体の陽転率（陰性者が陽性化する頻度）は、7.0人/千人年、陰転率（陽性者が陰性化する頻度）は7.9人/千人年であることを明らかにした。陽転率や陰転率は、除菌による胃がんの予防や、人口全体から *H. pylori* を消失させることを考える上で重要である。今回は、北海道の某町（農漁村地区）の地域住民を対象として、基本健康診査の残血清を用いて *H. pylori* 抗体の陽転率と陰転率を求め、東京の職域の結果と比較した。

II. 職域におけるコホート内症例対照研究

東京を中心とした40歳以上の職域集団を対象として、1989年の一般健康診断をベース・ラインとして、コホート内症例対照研究により、胃がんリスクと血清 pepsinogen、*H. pylori* 抗体、銅亜鉛 superoxide dismutase（Cu,ZnSOD）、EGF（Epidermal growth factor）、EGF-R（同 receptor）との関係を分析した。

III. 血清 pepsinogen 値の変化と胃がん

1989年と1998年の2回とも一般健康診断を受診した例については、こうした血清 pepsinogen 値の変化と胃がんリスクの関係についても分析した。

B. 研究方法

I. 地域における *H. pylori* 抗体の追跡調査

北海道某町の基本健診受診者で1997年

と 2003 年の 2 回とも受診し、同意の得られた者を対象とした。市販キット J-HM-CAP (札幌市内の病院で採取された菌株を使用) で血清 *H. pylori* 抗体を測定し、陽転率と陰転率を算出した。除菌治療を受けた者、どちらか一方の結果が判定保留域 (2.0-2.3) であった者は対象から除いた。また、97 年と 03 年で同年代ごとの陽性率を比較した。

II. 職域におけるコホート内症例対照研究

東京の某職域の健診を 1989 年に受診した 9504 人のうち、その後 2003 年 5 月までに胃がんと診断された 92 人を症例とした。症例と同姓、同年齢の 3 例の対照を同じ対象者の中から無作為に選び症例と組み合わせた。これらの対象者の血清を測定して、コホート内症例対照研究の形で、1989 年採血時の各血清マーカーと胃がんリスクとの関係を分析した。血清は -30°C 以下で保存し、pepsinogen は 1990 年に、他のマーカーは 2003 年に測定した。分析は条件付きロジスティック回帰で行った。

III. 血清 pepsinogen 値の変化と胃がん

研究 II の 9,504 人のうち、2,323 人が 1998 年にも健診を受診していて血清が保存されていた。これらの例からは、1998 年健診時から 2003 年 5 月までに 19 例が胃がんと診断された。この 19 例を症例とし、各々に 3 例の対照を組み合わせて、コホート内症例対照研究の形で、血清 pepsinogen 値の変化と胃がんの関係を分析した。血清 pepsinogen I (PGI) と II (PGII) は自然対数、PGI/PGII はそのままの数値を用い、それぞれ 1998 年の数値から、1989 年の数値を引き算した値を計算し、条件付きロジスティック回帰を用いて胃がんリスクとの関係を分析した。

(倫理面への配慮)

I の地域における *H. pylori* 抗体の追跡調

査では、血清収集時に紙面によって同意を得た。同意の得られなかった場合には、研究対象から除いた。II の職域におけるコホート内症例対照研究では、血清を提供してもらった対象者は、約 9,500 人と多数であり、個々人に詳細な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。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。

いずれの研究においても、ネットから切り離したコンピュータでデータを扱った。また、研究番号によって血清やデータを管理し、個人の同定が可能な氏名や記号番号と研究番号の照合ファイルは別に保管して、万が一のデータの流出盗難があっても、個人を同定できないようにした。両研究とも外部委員を含めて構成される愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

I. 地域における *H. pylori* 抗体の追跡調査

6 年間の観察による陽転率、陰転率は以下のとおりであった。

性・年齢	陽転率 (/千人年) (97 年陰性者数)	陰転率 (/千人年) (03 年陽性者数)
計	3.5 (242)	6.5 (408)
男	1.8 (88)	10.0 (149)
女	4.3 (154)	4.5 (259)
-44 歳	2.0 (81)	7.8 (64)
45-54 歳	4.7 (71)	7.7 (109)
55-64 歳	6.7 (50)	4.3 (115)
65+ 歳	0.0 (40)	7.0 (120)

また、5 歳階級ごとの *H. pylori* 抗体陽性率 (対象者数) は以下のとおりであった。

年齢	1997 年	2003 年
40-44	47.6% (84)	30.6% (49)
45-49	55.1% (98)	37.3% (75)
50-54	63.2% (87)	58.6% (99)

55-59	67.5% (80)	61.1% (90)
60-64	68.8% (96)	63.6% (77)
65-69	76.5% (98)	61.5% (96)

年齢階級で6つに層別化してマンテルヘンゼルの方法で χ^2 検定をすると、 p 値 <0.001 で有意に2003年の陽性率が低かった。

II. 職域におけるコホート内症例対照研究

'89年をベースラインとした pepsinogen 値と胃がんリスクの関係は以下のとおりであった。なお、Cu,Zn-SOD、EGF、EGF-R について示した p 値は傾向性の検定の p 値である。

区分	症例/対照	OR (95%CI)
PG1/PG2 \geq 3.0	31/158	1.0
PG1/PG2 $<$ 3.0	61/118	2.87 (1.70, 4.85)

また、*H. pylori* 抗体と胃がんリスクの関係は以下のとおりであった。

区分	症例/対照	OR (95%CI)
抗体価 2.3 未満	9/73	1.0
抗体価 2.3 以上	83/203	4.02 (1.81, 8.95)

Cu,Zn-SOD (ng/ml)

区分	症例/対照	OR (95%CI)
[0.0-19.4)	27/69	1.0 $p=0.400$
[19.4-33.1)	23/69	0.83 (0.42, 1.63)
[33.1-50.7)	23/69	0.84 (0.44, 1.62)
[50.8+	19/69	0.67 (0.33, 1.38)

EGF(pg/ml)

区分	症例/対照	OR(95%CI)
[0.0-620.0)	31/ 69	1.0 $p=0.061$
[620.0-760.0)	23/ 69	0.75 (0.40, 1.40)
[760.0-920.5)	22/ 69	0.69 (0.36, 1.32)
[920.5+	16/ 69	0.52 (0.26, 1.03)

EGF-R (pg/ml)

[0.0-73.3)	20/69	1.0 $p=0.680$
[73.3-89.5)	28/69	1.49 (0.73, 3.04)
[89.5-106.6)	30/69	1.79 (0.84, 3.80)

[106.6+ 14/69 0.72 (0.30, 1.75)

III. 血清 pepsinogen 値の変化と胃がん

9年間での各マーカーの変化と胃がんリスクとの関係は以下のとおりであった。

マーカー	OR (95% CI)	p 値
ln (PG1)	0.39 (0.11, 1.38)	0.144
ln (PG2)	0.51 (0.17, 1.57)	0.242
PG1/PG2	1.09 (0.67, 1.77)	0.741

それぞれマーカー1単位の増加する (PG1とPG2では、2.7倍になる、PG1/PG2は1.0上昇する) と、胃がんリスクはそれぞれ、0.39倍、0.51倍、1.09倍になることを示す。 p 値からもわかるように、いずれも有意ではなかった。なお、各マーカーは、それぞれ条件付きロジスティック回帰によって計算しており、相互の調整は行っていない。

D. 考察

I. 地域における *H. pylori* 抗体の追跡調査

既に40歳以上の職域集団 (研究IIIの対象者) において、陽転率7.0人/千人年に比べ、陰転率7.9人/千人年と、陰転率の方が大きいことを明らかにした (論文5)。地域においても、大部分が40歳以上の対象者では、陽転率の3.5人/千人年に比べ、陰転率は6.5人/千人年と陰転率の方が大きかったが、陽転率、陰転率とも職域よりは低かった。

職域の分析の時に用いた抗体測定キットに比べ、地域での分析に用いたキットは、*H. pylori* 抗体のうち、菌消失後の半減期が長い抗体を測定することが知られている。1997年と2003年とも同じキットで測定しているため、キットによる影響は少ないと思われるが、2つの研究のデータの比較には、こうした点に注意する必要がある。

1997年と2003年の40歳から69歳を5歳階級に区切って *H. pylori* 抗体陽性率を比較したが、各階級で2003年の方が低くなっ

ており、5歳階級で層別化して全体で検定すると有意な減少となっていた。このような出生コホートの *H. pylori* 抗体陽性率の低下は、従来から指摘されていることである。しかし、ある程度の対象者数によってなされた研究はわが国では意外と少ない。われわれは、研究Ⅲの集団でも同様の事実を観察したが、今回農漁村地区でも同じ傾向を観察されたことから、出生コホートの *H. pylori* 抗体陽性率の低下は全国的なものであることが明らかとなった。

Ⅱ. 職域におけるコホート内症例対照研究

今回分析した血清中のマーカーの中で、有意な結果が得られたのは、pepsinogen 値と *H. pylori* 抗体だけであった。予備的な検討として実施した症例対照研究においては、胃癌患者群で Cu,Zn-SOD と EGF が有意に高かった。しかし、本研究ではいずれも有意ではないが、高値で胃癌リスクが低下する傾向を示した。EGF では傾向性の検定で $p=0.06$ と、有意に近い結果が得られた。EGF-R を含めたこれらのマーカーと胃癌の関係については、更に検討が必要である。

Pepsinogen 値に関する今回の分析では、PG1<70 という条件を使わず、PG1/PG2 が 3.0 未満を陽性として胃癌リスクとの関係を分析した。オッズ比は 2.9 と、*H. pylori* 抗体の 4.0 に比べ小さかった。症例での陽性率が pepsinogen 値での 66% に対し *H. pylori* 抗体で 90% と高かったが、対照での陽性率は pepsinogen 値での 43% に対し、*H. pylori* 抗体で 74% と、特異度は pepsinogen 値の方がよかった。血清 *H. pylori* 抗体を用いた前向きな研究で、*H. pylori* の胃癌に対するオッズ比は、英国の 2.8 やハワイ日系人の 6.0 というものがある。本研究の 4.0 という値は、これらの研究結果と矛盾はしない。しかし、症例対照研究では、10 倍を越える

大きなオッズ比を報告するものもある。*H. pylori* が胃癌にどのくらいの大きさの影響を与えるかの定量は、予防を考える上で重要であり、今後更に詳細な検討が必要である。

Ⅲ. 血清 pepsinogen 値の変化と胃癌

9年間での各マーカーの変化は、胃癌リスクと有意な関連を示さなかった。胃癌発生の前に、血清 pepsinogen 値、特に PG1/PG2 の値が大きく動くことは本研究の結果から考えにくい。PG1 と PG2 については、有意でなかったが症例で低下が大きい傾向が認められた。今回の結果からは、胃癌が発生する過程で PG1 と PG2 がそれぞれ低下する可能性は否定はできないので、今後の検討が必要と思われる。

E. 結論

1. 地域での *H. pylori* 抗体陽転率は 3.5 人/千人年、陰転率は 6.5 人/千人年であった。また、出生コホートの *H. pylori* 抗体陽性率の低下が観察された。
2. PG1/PG2 が 3.0 未満を陽性とした場合、胃癌リスクのオッズ比は 2.9、*H. pylori* 抗体では 4.0 であった。Cu,Zn-SOD、EGF、EGF-R は胃癌リスクと有意な関連を示さなかった。
3. 9年間隔で2回採血された集団を対象とした研究で胃癌発生の前に、PG1/PG2 が大きく変化することは否定的な結果であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Obata Y, Kikuchi S, Miwa H, Yagyu K, Lin Y, Ogihara A. Diagnostic accuracy of serological kits

- for *Helicobacter pylori* infection with the same assay system but different antigens in a Japanese patient population. *J Med Microbiol*, 2003; 52: 899-892.
- 2) Ueda M, Kikuchi S, Kasugai T, Tuuki S, Miyake C. *Helicobacter pylori* risk associated with childhood home environment. *Cancer Sci*, 2003; 94: 914-918.
- 3) Kondo T, Toyoshima H, Tsuzuki Y, Hori Y, Yatsuya H, Tamakoshi K, Tamakoshi A, Ohno Y, Kikuchi S, Sakata K, Hoshiyama Y, Hayakawa N, Tokui N, Mizoue T, Yoshimura T. Aggregation of stomach cancer history in parents and offspring in comparison with other sites. *Int J Epidemiol*, 2003; 32: 579-583.
- 3) Mizoue T, Yoshimura T, Tokui N, Hoshiyama Y, Yatsuya H, Sakata K, Kondo T, Kikuchi S, Toyoshima H, Hayakawa N, Tamakoshi A, Ohno Y, Fujino Y, Kaneko S, and the Japan Collaborative Cohort Study Group. Prospective study of screening for stomach cancer in Japan. *Int J Cancer* 2003; 106: 103-107.
- 4) Hoshiyama Y, Kawaguchi T, Miura Y, Mizoue T, Tokui N, Yatsuya H, Sakata K, Kondo T, Kikuchi S, Toyoshima H, Hayakawa N, Tamakoshi A, Ohno Y, Yoshimura T. A nested case-control study of stomach cancer in relation to green tea consumption in Japan. *British J Cancer*, 2004; 90: 135-138.
- 5) Kikuchi S, Ohgihara A, Hasegawa A, Miki K, Kaneko E, Mizukoshi H. Seroconversion and seroreversion of *Helicobacter pylori* antibody over a 9-year period and related factors among Japanese adults. *Helicobacter* (in press)
2. 学会発表
- 1) Yagyu K, Kikuchi S, Obata Y, Lin Y, Ishibashi T, Tamakoshi A, Kurosawa M, Inaba Y and The JACC Study Group. Nested case-control study on *Helicobacter pylori* infection and risk of biliary tract Cancer death. European Helicobacter Study Group: XVII International Workshop Gastrointestinal Pathology And Helicobacter, Stockholm, September 3-6, 2003. *Helicobacter* Vol.8: 426, 2003.
- 2) Obata Y, Kikuchi S, Lin Y and Yagyu K. Association between pepsinogen I:II ratio with CagA status in stomach cancer patients and Control subjects infected with *Helicobacter pylori* aged 40-69 years in Japan European Helicobacter Study Group: XVII International Workshop Gastrointestinal Pathology and Helicobacter, Stockholm, September 3-6, 2003. *Helicobacter* Vol.8: 425, 2003.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当するものなし

経年的胃生検からみた高発がん危険群

分担研究者 立松 正衛 愛知県がんセンター研究所・副所長兼腫瘍病理部部長

研究要旨

Helicobacter pylori 感染を主因とする胃粘膜の慢性持続性感染を基盤として胃がんのほとんどが発生することが知られている。近年、CagA などの菌主要因、IL-1 β など宿主要因、高食塩食などの環境要因の研究、ペプシノーゲン法を用いた研究などが行われこれらを組み合わせることにより発がん危険群を絞り込む試みがなされている。今回、我々は nested case-control study の手法を用いて発がん患者と非発がん患者の胃粘膜像の変化を比較検討した。その結果、発がん患者の胃粘膜では非発がん患者の胃粘膜に比して腸上皮化生、萎縮が急激に変化することが明らかとなった。また、胃がん組織の形質発現の検討により発がん母地は必ずしも腸上皮化生粘膜に限らないことが示唆された。

A. 研究目的

Helicobacter pylori 感染を主因とする慢性胃炎を背景として胃がんが発生することは、疫学および病理組織学的に指摘されてきた。我々は、スナネズミに化学発がん剤を投与した胃がん発がんモデルにおいて Hp 感染がその発がん率を著明に上昇させ、除菌により減少することを証明してきた。また、高濃度食塩等の環境因子により慢性胃炎が助長され胃がん発がんが増加することを報告し、高度の食塩の摂取が胃がん発がんの危険因子となることを明らかにした。

近年、内視鏡検査およびペプシノーゲン法を用いた観察により、萎縮性胃炎が高度になるにしたがい発がんの危険性が高くなることが報告されているがその経時的変化に関しては不明である。今回、我々は、胃がん発がん患者の経時的変化の特徴を検討する目的で、愛知県がんセンターにて胃が

ん追跡調査に登録された症例を対象に胃がん発がん患者と非発がん患者の経時的病理組織変化の比較を行うとともに発がん胃がんの病理組織学的特徴の解析をおこなった。

B. 研究方法

1985 年から 1989 年に愛知県がんセンター一病院にて上部消化管内視鏡検査を受けた 5373 人を対象に追跡調査をおこなった。2002 年までにこのうち 144 人が胃がんを発がんした。このうち、当院にて胃がんの診断を受け、手術または内視鏡的切除術を受け病理組織が入手可能であった 57 例（早期がん 47 例、進行がん 10 例）を対象に解析を行った。

発がん症例に対して、非発がん患者のなかから年齢、性別を一致させた対照症例を選択した。それぞれの胃生検組織をシドニーシステムにしたがい好中球浸潤、リンパ

球浸潤、萎縮、腸上皮化生をなし 0、軽度 1、中等度 2、高度 3 と 4 段階でスコア化し、nested case-control study にて経年経過の比較を行った。さらに、胃癌組織を MUC5AC、MUC2、MUC6、CD10 に対するマウスモノクローナル抗体を用いて免疫染色を行い、発生した胃癌の形質発現を検討し、病理組織化学的解析を行った。

C. 研究結果

慢性胃炎患者の組織像

腸上皮化生を形質発現様式により胃腸混合型、腸単独型に分類し、発現頻度を部位別に検討を行なった。体部においては腸単独型腸上皮化生の占める割合(40.6%)が幽門腺領域において占める割合(12.3%)に比して有意に高かった($p<0.05$)。

年齢階層別組織像の比較

発がん患者群と非発がん患者群を年齢階層別に平均化して、経年的な組織像の変化を比較検討した。

非発がん患者群では、腸上皮化生の進行はほぼ認められなかったが、発がん患者群では 50 歳台より急速に萎縮、腸上皮化生(60 才代、 $P<0.01$; 70 才代、 $P<0.05$)が進行し好中球浸潤(60 才代、 $P<0.01$; 70 才代、 $P<0.05$)、リンパ球浸潤(60-70 才代、 $P<0.01$)は消退していく傾向を示した。

分化度による比較

発がん患者群に関して、分化型胃癌患者群、未分化型胃癌患者群に分けて、組織所見推移の比較検討を行った。分化型、未分化型ともに、50 歳台から 60 歳台にかけて、萎縮、腸上皮化生が進行し、炎症が消退していく傾向が認められた。

両者を比較した場合、萎縮、腸上皮化生

ともに経年経過でほぼ同様の経過をとり、明らかな差を認めなかった。

胃癌の病理組織学的解析

胃癌進展度別に見ると、進行がんでは早期がんに比して腸型がん細胞の出現頻度が高くなることが観察された(44.4% vs 12.2%; $p<0.05$)。

早期胃癌における形質発現を発生部位別に分けて形質発現を検討すると、非がん部粘膜では、胃体部では前庭部と比べて腸単独型腸上皮化生の割合が有意(12.8% vs 40.6%; $p<0.05$)に多かったが、前庭部、胃体部で差はなく($p=0.841$)、腸上皮化生とは違うパターンであった。さらに、がんを分化型がんと低分化型がんに分け、形質発現パターンの比較をおこなったが、有意な差はなかった($p=0.48$)。

D. 考察

今回、我々は経年観察を行った発がんがん患者に対して患者背景を一致させた患者を選び、がん患者群の胃粘膜組織像の経年経過の比較を行った。非発がん患者群では、腸上皮化生の程度に加齢による進行がほとんど観察されないのに対して、発がん患者群では、50 歳台から 60 歳台において急激な進行が認められた。部位別で見た場合、体部においてその傾向は顕著であった。細胞分化マーカーを用いた解析の結果、早期がんでは胃型の分化マーカーの発現が認められ、腸上皮化生そのものが必ずしも前がん病変であるとは言えないと考えられた。しかしながら発がん患者群では、腸上皮化生、萎縮が急激に進行しており、腸上皮化生を引き起こす要因が遺伝子的な不安定さを誘発し、発がんに至る可能性が考えられ

る。臨床的には、経過観察中に急激な胃粘膜組織像の変化を来たす症例は、高発がん危険群となる可能性が示された。

がん組織を胃・腸上皮細胞分化マーカーの発現パターンにより胃型、胃腸混合型、腸型に分類し比較を行なうと、早期がんでは胃型または胃腸混合型形質を発現するものが多く、進行がんでは腸型がんの割合が増加する。このことは、胃型がんが進行するにつれて腸型がんに変化することを示していると考えられた。また、非がん胃粘膜における腸上皮化生の形質発現のパターンと早期がんにおける形質発現パターンが異なっていた。これらのこととがんが理論的には発生初期には発生母地の分化形質に類似するであろうことをあわせて考えると、必ずしも胃がんは腸上皮化生を発生母地として発生するのではなく胃型上皮細胞より発生する可能性を示しており、がん細胞の形質発現もまた腸上皮化生と同様に胃型から腸型へと移行していくと考えられた。

E. 結論

今回の検討により、経年経過観察にて急激な胃粘膜の萎縮、腸上皮化生の進行を認める症例は高発がん危険群である可能性が示された。

細胞分化マーカーを用いた検討により、胃がんは初期には胃型形質を有意に発現しており進行するに連れて腸型形質を発現するものが増加することが示された。

F. 健康危険情報

本研究は、胃粘膜組織像の急激な変化が発がんの危険性が高くなることを示した。発がん高危険患者を考える上で、検査時の

胃粘膜の状態のみではなく経時的な変化も考慮する必要があると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Abe, M., Yamashita, S., Kuramoto, T., Hirayama, Y., Tsukamoto, T., Ohta, T., Tatematsu, M., Ohki, M., Takato, T., Sugimura, T., and Ushijima, T. Global expression analysis of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced rat stomach carcinomas using oligonucleotide microarrays. *Carcinogenesis*, 24: 861-867, 2003.
- 2) Mizoshita, T., Tsukamoto, T., Nakanishi, H., Inada, K., Ogasawara, N., Joh, T., Itoh, M., Yamamura, Y., and Tatematsu, M. Expression of Cdx2 and the phenotype of advanced gastric cancers: relationship with prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 129: 727-734, 2003.
- 3) Nozaki, K., Shimizu, N., Ikehara, Y., Inoue, M., Tsukamoto, T., Inada, K., Tanaka, H., Kumagai, T., Kaminishi, M., and Tatematsu, M. Effect of early eradication on Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci.*, 94: 235-239, 2003.
- 4) Tatematsu, M., Nozaki, K., and Tsukamoto, T. Helicobacter pylori infection and gastric carcinogenesis in animal models. *Gastric Cancer*, 6: 1-7, 2003.
- 5) Tatematsu, M., Tsukamoto, T., and Inada, K. Stem cells and gastric cancer - Role of gastric and intestinal mixed intestinal metaplasia. *Cancer Sci.*, 94: 135-141, 2003.

- 6) Tsukamoto, T., Yamamoto, M., Ogasawara, N., Ushijima, T., Nomoto, T., Fujita, H., Matsushima, T., Nozaki, K., Cao, X., and Tatematsu, M. beta-Catenin mutations and nuclear accumulation during progression of rat stomach adenocarcinomas. *Cancer Sci.*, 94: 1046-1051, 2003.
- 7) Yamamoto, M., Tsukamoto, T., Sakai, H., Hirata, A., Yanai, T., Masegi, T., Hirano, K., Furihata, C., and Tatematsu, M. Gastric carcinogenesis and intestinalization induced by N-methyl-N-nitrosourea in the senescence-accelerated mouse (SAMP3). *J. Toxicol. Pathol.*, 16: 33-39, 2003.
- 8) Kaneda, A., Tsukamoto, T., Takamura-Enya, T., Watanabe, N., Kaminishi, M., Sugimura, T., Tatematsu, M., and Ushijima, T. Frequent hypomethylation in multiple promoter CpG islands is associated with global hypomethylation, but not with frequent promoter hypermethylation. *Cancer Sci.*, 95: 58-64, 2004.
- 9) Mizoshita, T., Inada, K., Tsukamoto, T., Nozaki, K., Joh, T., Itoh, M., Yamamura, Y., Ushijima, T., Nakamura, S., and Tatematsu, M. Expression of the intestine-specific transcription factors, Cdx1 and Cdx2, correlates shift to an intestinal phenotype in gastric cancer cells. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 130: 29-36, 2004.
- 10) Tsukamoto, T., Inada, K., Tanaka, H., Mizoshita, T., Mihara, M., Ushijima, T., Yamamura, Y., Nakamura, S., and Tatematsu, M. Down regulation of a gastric transcription factor, Sox2, and ectopic expression of intestinal homeobox genes, Cdx1 and Cdx2: Inverse correlation during progression from gastric/intestinal-mixed to complete intestinal metaplasia. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, in press.
- H. 知的財産権の出願登録・状況
特になし。