

# 内分泌攪乱物質AtrazineはSF-1依存性にアロマターゼ転写活性を誘導する

柳瀬 敏彦<sup>1)</sup>, 范 呉強<sup>1)</sup>, 小松 朋子<sup>2)</sup>, 諸橋 憲一郎<sup>2)</sup>, 高柳 涼一<sup>1)</sup>, 名和田 新<sup>3)</sup>

1) 九州大学大学院医学研究院病態制御内科

2) 自然科学研究機構基礎生物学研究所

3) 九州大学大学院医学研究院

## はじめに

除草剤のatrazineは米国で最頻用の除草剤であり、おそらく世界中でも最頻用と考えられているが、その使用の是非をめぐる、論争の渦中にある。土壌や表面水のもっともありふれた汚染化学物質として [1], その広範な使用が野生ガエルの世界的な減少を含め、生態系へのさまざまな影響を及ぼす可能性が懸念されている [2]。Atrazineがaromatase活性の上昇作用を介してオスガエルのメス化、半陰陽や不妊を引き起こす可能性が指摘されているが、aromatase活性の上昇に関しては異論もある。一方では、ヒトにおいても精子数の減少との関連を示唆する報告やエストロゲン依存性癌との関連で、その井戸水汚染と乳癌との関係 [3] やatrazine製造工場の周辺における高率の前立腺癌の発生 [4] 等も指摘され、懸念されている。今回、われわれは、chloro-s-triazine系の除草剤であるatrazine/shimazineは細胞環境によってはaromataseの活性化を引き起こすこと、すなわちSF-1/Ad4BP (以下SF-1) の高発現がその活性化には必須であることを見出したので、その機序の解析とともに報告する。

## 結果

われわれは以前、NIH3T3細胞にSF-1を遺伝子導入した系において、forskolinはSF-1依存性aromatase promoter II (ArPII) 活性 (ルシフェラーゼアッセイによる) を増強することを見出し報告した [5]。今回、56種類の内分泌攪乱候補物質のうち、この系に干渉する化学物質が存在するか否かを検討した。その結果、atrazine/simazineが、NIH3T3細胞におけるforskolin刺

激下でのSF-1依存性ArPII転写活性をさらに増強することが判明した。さらのこの2化学物質は単独でSF-1依存性にArPII転写活性を濃度依存性に増強したが (図1A),  $10^{-5}$ Mにおけるその強度はforskolin単独の強度より、若干弱めであった (図1B)。また、NIH 3 T 3細胞にSF-1を発現導入しなければ、atrazine/simazineによるこのような効果は認められなかった (図1C)。

同様の検討をわれわれ自身が樹立したaromatase発現細胞であるヒト卵巣顆粒膜細胞株KGN [6] とヒト副腎皮質細胞株H295R細胞を用いて検討した。その結果、すでにわれわれ自身が報告しているように [7], KGN細胞ではatrazine/simazineによるArPII活性の増強効果が認められなかったが、H295R (副腎癌細胞) では既報 [8] のとおりatrazineによるH295R細胞のaromatase活性の上昇を確認した (図2A)。この違いが何に由来するかを検討するために内因性のSF-1発現量をRT-PCRにて比較検討したところ、H295RではKGN細胞に比べ、約60倍の内因性SF-1の高発現を認めた (図2B)。またWestern blottingによる蛋白レベルにおける検討でも同様であった。

そこでアデノウイルスによる発現系を用いてKGN細胞にAdx-bSF-1 [9] を感染導入させSF-1を過剰発現させたところ、atrazine/simazineによりP450arom mRNAレベルも、アロマターゼ活性レベルも (図3A) 上昇を認めた。一方、コントロールのAdx-lacZの発現導入では、以上の効果は認められなかった。すなわち、SF-1の発現量の増加に伴いatrazine/simazineに対するaromatase遺伝子の反応性を回復させ得ることが判明した。

次にH295R細胞におけるArPIIプロモーターとSF-1の相互作用を既報 [10] のごとく、SF-1抗体を用いたChromatin Immunoprecipitation assay (ChIP assay) にて行った。 $10^{-5}$ M atrazine/simazineは $10^{-6}$ M forskolinほど強力ではなかったものの、SF1-ArPIIの相互作用を増強することが判明した。またaromatase promoter II 4Kbの欠失変異を用いた検討から、ArPIIの-516bp断片

連絡先：柳瀬敏彦、九州大学大学院医学研究院病態制御内科  
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1  
TEL: 092-642-5276  
FAX: 092-642-5297  
E-mail: yanase@intmed3.med.kyushu-u.ac.jp

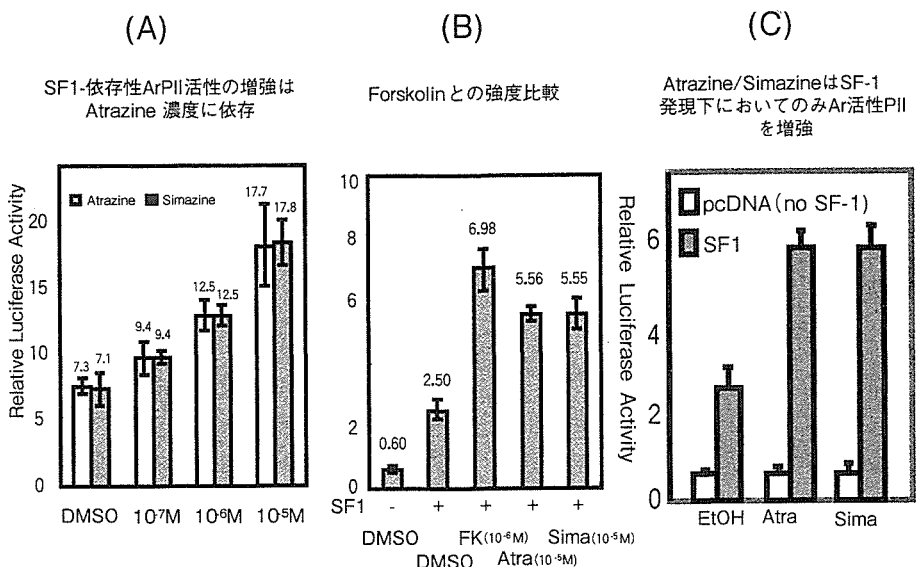


図1 atrazine/simazineはNIH3T3細胞においてSF-1依存性にArPII転写活性を増強する。NIH3T3細胞にArPII-Luc並びにpcDNA3.1 (control) あるいはpcDNA3.1-hSF-1を遺伝子導入し、ルシフェラーゼアッセイを行った。(A) 濃度依存性 (B) Forskolinとの強度比較 (C) SF-1発現導入の有無での比較 (化学物質濃度は10<sup>-5</sup>M)

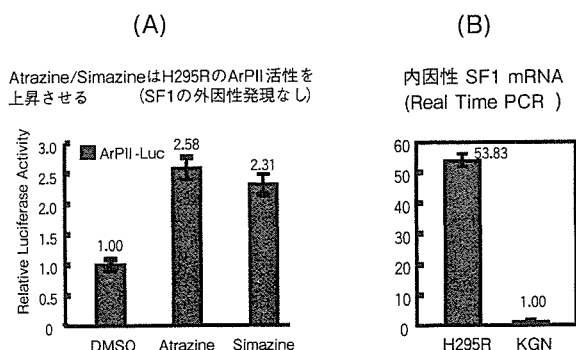


図2 (A) H295R細胞ではSF-1の外因性発現なしにArPII活性が上昇 (濃度は10<sup>-5</sup>M)。(B) H295R細胞とKGN細胞におけるreal-timePCRによる内因性SF-1mRNAの発現比較。

中のSF-1サイトはatrazineによるArPIIの活性化に必須であることが判明した (図3B)。atrazine/simazineがSF-1依存性のArPII活性を増強する機序として、SF-1発現量を変化させる可能性はWestern blottingにより否定された。

われわれは、atrazine/shimazineがSF-1と結合しうるか否かをBiacore T100システムによる表面プラズモン共鳴 (surface plasmon resonance, SPR) 法を用いて検討した。SF-1蛋白の産生と精製は、既報 [11] のごとく、baculovirusの系を用いて行った。精製SF-1はamincoupling法によりsensor chip (CM5, Biacore) に

固定後、Biacore T100 biosensing system (Biacore, Tokyo) による表面プラズモン共鳴 (SPR) 法を用いて精製SF-1蛋白と内因性リガンド16PC (1, 2-dihexadecanoyl-sn-glycerol-3-phosphocholine) ならびに化学物質との結合の有無を検討した。精製SF-1と16PCとの結合を検討したところ、強度の結合を認めた (図4A)。一方、atrazineもSPR値は低いながらも、SF-1との濃度依存性の結合を認め (図4B)、SF-1の弱い外因性リガンドである可能性が示唆された。一方、shimazineおよびネガティブコントロールのp-nitrotolueneとSF-1の結合を認めなかった。

## 考察

atrazine/shimazineがaromatase活性を上昇させるか否かについては論争があり、細胞によっては上昇させ、細胞によっては不変であるとの報告がなされていた [7, 8]。今回の研究において、SF-1発現量の低いKGN細胞では、atrazineの効果が認められないのに対し、KGN細胞の60倍以上のSF-1の高発現を認める副腎皮質細胞癌H295R細胞では、atrazineによりaromatase活性の上昇を認めること、その差異は、KGN細胞へのSF-1導入実験からSF-1の発現量の差異によって生じていることを明らかにした。報告者によるaromatase活性の上昇に関する結論の差異もこの点に起因する可能性があ

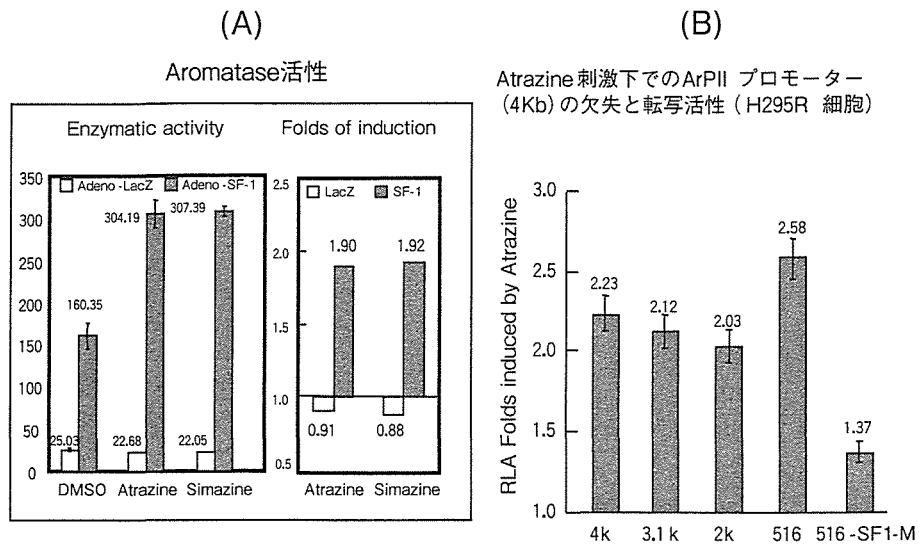


図3 (A) Adx-SF1導入はKGN細胞のatrazine/simazineに対するaromatase活性の反応性を回復させる (濃度は $10^{-5}M$ )。 (B) ArPIIの-516 bp断片中のSF-1配列はatrazineによるArPIIの活性化に必須である。516SF-1-MはSF-1サイトへの変異導入コンストラクト。

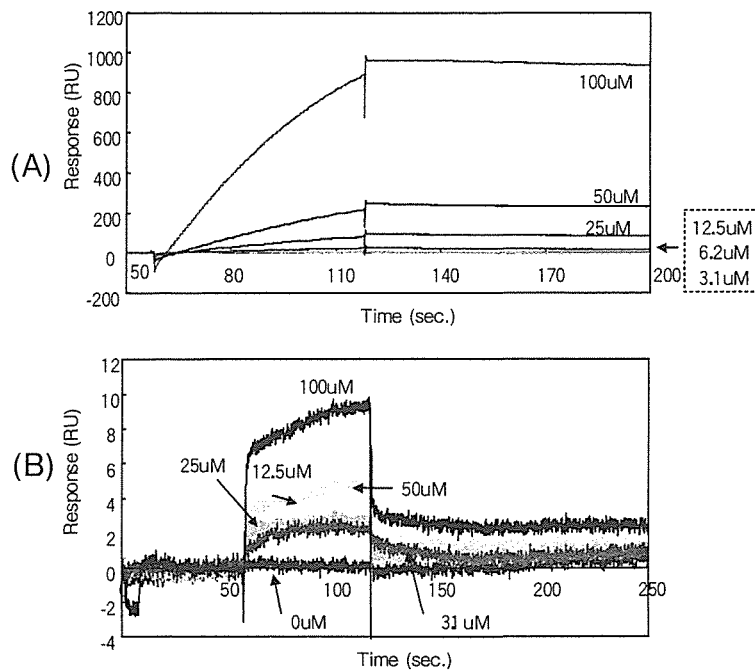


図4 SPR法を用いた精製SF-1と16PC (内因性SF-1 リガンド) (A) あるいはatrazine (B) との濃度依存性の結合

る。このことはきわめて重要で、ヒトにおいてSF-1高発現という条件下では、aromataseの活性上昇によりatrazineが局所的な高エストロゲン環境を作り出す可能性を示唆している。臨床疫学的に懸念されているatrazineとエストロゲン依存性癌の乳癌や前立腺癌との関連が示唆される。

SF-1は長い間、内因性リガンドが未同定のオーファ

ン受容体として認識されてきた。ごく最近、その生理学的意義はいまだ未解明であるが、リン脂質がSF-1の内因性リガンドとして同定された [12, 13]。今回の研究では、その内因性リガンドの一つである16-PCがSF-1と相互結合することを、in vitroにおける親和性研究によって初めて示し得た。また、16PCに比べるときわめて弱い、atrazineはSF-1に結合することを示し、SF-1

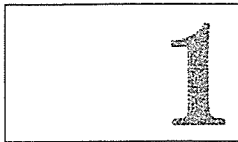
の外因性リガンドとして作用する可能性を提示した。atrazineのaromatase活性の上昇機序として、phosphodiesterase活性の抑制を介したcAMPの上昇による機序が報告されているが[8], それのみではなく, SF-1のリガンドとしてSF-1とaromatase promoter IIの相互作用を増強する機序も関与している可能性が示唆された。環境中には, このような未知のSF-1リガンドが存在し, 生態系に少なからず影響を与えている可能性があり, 今後の重要な検討課題と考えられる。

## 結 語

atrazine/simazineによるヒトaromatase遺伝子の転写活性化は, aromatase promoter IIを介して転写レベルで起こり, その転写活性の刺激にはSF-1の高発現が, 必須であった。atrazineとSF-1の直接的結合が認められたことから, atrazineは弱いながらもSF-1の外因性リガンドとして作用している可能性が示唆された。

## 文 献

1. Kolpin D, Barbash J, Gilliom R (1998) Occurrence of pesticides in shallow groundwater of the United States: Initial results from the National Water-Quality Assessment Program. *Environ. Sci Technol* 32, 558-566.
2. Hayes T, Haston K, Tsui M, Hoang A, Haeffele C, Vonk A (2002) Herbicides: feminization of male frogs in the wild. *Nature* 419, 895-896.
3. Kettles MA, Browning SR, Prince TS, Horstman SW (1997) Triazine exposure and breast cancer incidence: An ecologic study of Kentucky counties. *Environ Health Perspect* 105, 1222-1227.
4. MacLennan P, Delzell E, Sathiakumar N, Myers SL, Cheng H, Grizzle W, Chen VW, Wu X (2002) Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 44, 1048-1058.
5. Fan W, Yanase T, Wu Y, Kawate H, Saitoh M, Oba K, Nomura M, Okabe T, Goto K, Yanagisawa J, Kato S, Takayanagi R, Nawata H. (2004) Protein kinase A potentiates adrenal 4 binding protein/steroidogenic factor 1 transactivation by reintegrating the subcellular dynamic interactions of the nuclear receptor with its cofactors, general control non-repressed-5/transformation/transcription domain-associated protein, and suppressor, dosage-sensitive sex reversal-1 : a laser confocal imaging study in living KGN cells. *Mol Endocrinol* 18, 127-141.
6. Nishi Y, Yanase T, Mu Y, Oba K, Ichino I, Saito M, Nomura M, Mukasa C, Okabe T, Goto K, Takayanagi R, Kashimura Y, Haji M, Nawata H (2001) Establishment and characterization of a steroidogenic human granulosa-like tumor cell line, KGN, that expresses functional follicle-stimulating hormone receptor. *Endocrinology* 142, 437-445.
7. Morinaga H, Yanase T, Nomura M, Okabe T, Goto K, Harada N, Nawata H (2004) A benzimidazole fungicide, benomyl, and its metabolite, carbendazim, induce aromatase activity in a human ovarian granulosa-like tumor cell line (KGN). *Endocrinology* 145, 1860-1869.
8. Heneweer M, van den Berg M, Sanderson J (2004) A comparison of Human H295R and rat R2C cell lines as in vitro screening tools for effects on aromatase. *Toxicol Letters* 146, 183-194.
9. Gondo S, Yanase T, Okabe T, Tanaka T, Morinaga H, Nomura M, Goto K, Nawata H (2004) SF-1/Ad4BP Transforms primary long-term cultured bone marrow cells into ACTH-responsive steroidogenic cells. *Genes to Cells* 9, 1239-1247.
10. Fan W, Yanase T, Morinaga H, Mu YM, Nomura M, Okabe T, Goto K, Harada N, Nawata H (2005) Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and retinoid X receptor inhibits aromatase transcription via nuclear factor-kappaB. *Endocrinology* 146, 85-92.
11. Komatsu T, Mizusaki H, Mukai T, Ogawa H, Baba D, Shirakawa M, Hatakeyama S, Nakayama KI, Yamamoto H, Kikuchi A, Morohashi K. (2004) Small ubiquitin-like modifier 1 (SUMO-1) modification of the synergy control motif of Ad 4 4 binding protein/steroidogenic factor 1 (Ad4BP/SF-1) regulates synergistic transcription between Ad4BP/SF-1 and Sox9. *Mol Endocrinol* 18, 2451-2462.
12. Li Y, Choi M, Cavey G, Daugherty J, Suino K, Kovach A, Bingham NC, Kliewer SA, Xu HE (2005) Crystallographic identification and functional characterization of phospholipids as ligands for the orphan nuclear receptor Steroidogenic Factor-1. *Mol Cell* 17, 491-502.
13. Krylova IN, Sablin EP, Moore J, Xu RX, Waitt GM, MacKay JA, Juzumiene D, Bynum JM, Madauss K, Montana V, Lebedeva L, Suzawa M, Williams JD, Williams SP, Guy RK, Thornton JW, Fletterick RJ, Wilson TM, Ingraham HA (2005) Structural analyses reveal phosphatidyl inositols as ligands for the NR5 orphan receptors SF-1 and LRH-1. *Cell* 120, 343-355.



## 消化器癌の疫学と予防

古野 純典\*

**Key words** : 胃癌, 大腸癌, 肝臓癌, 食物要因, 疫学

### 要旨

胃癌, 大腸癌および肝臓癌の疫学像と関連要因について概説する。日本は胃癌高率国であるが, 胃癌死亡率は1960年代から減少している。*H. pylori* 感染が胃癌の危険因子であることは間違いないが, *H. pylori* 感染が単独で胃癌リスクを高めているとは考えにくい。食塩過剰摂取は胃癌リスクを高め, 野菜・果物が予防的であることはほぼ確実である。わが国では大腸癌の増加が著しいが, 運動不足と肥満が結腸癌リスクを高めることは確実とされている。野菜が大腸癌に予防的であることもほぼ確実であり, 予防的成分として葉酸が注目される。日本は肝臓癌の高率国でもあるが, 減少の兆しが見える。コーヒーが肝臓癌に予防的である可能性が注目される。

### はじめに

消化器癌はわが国の癌死亡の55~60%を占める(表1)<sup>1)</sup>。罹患数で見ると, 胃癌と大腸癌はわが国で男女ともにもっとも多く<sup>2)</sup>, 世界的にも頻度の高い癌である<sup>3)</sup>。肝臓癌はわが国の男性癌死亡で3番目に多い癌である。本稿では, 胃癌, 大腸癌および肝臓癌の疫学像と関連要因について概説する。

\*九州大学大学院医学研究院予防医学分野  
(〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1)

## I. 胃 癌

この項のポイント

- 日本は世界的な胃癌高率国であるが, 1960年代以降に死亡率は減少している。
- 食塩過剰摂取はほぼ確実な危険因子であり, 野菜・果物は予防的である。

### 1. 地理的分布と年次推移

日本は以前から高率国として知られている。東南アジア, 南アジアおよびアフリカの罹患率は欧米と同じくらい低率である(図1)<sup>3)</sup>。わが国の胃癌死亡率は1960年代後半から減少している。罹患率にも減少傾向がみられるが, 死亡率の減少のほうがより顕著である(図2)<sup>1), 2)</sup>。胃癌検診の有効性を示唆するものである。

### 2. 危険因子と予防的要因

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染が胃癌の危険因子であることは間違いないが, *H. pylori* 感染率に性差がみられないことや, 東南アジアやアフリカの胃癌低率地域でも *H. pylori* 感染率が高いことから, *H. pylori* 感染が単独で胃癌リスクを高めているとは考えにくい。ほぼ確実な危険因子である食塩過剰摂取との組み合わせが重要であると考えられる<sup>4), 5)</sup>

表1 わが国の主要部位別がん罹患数(1999年)とがん死亡数(2000年)

部位別がん	男性		女性	
	罹患数(%)	死亡数(%)	罹患数(%)	死亡数(%)
全部位	30,4527	179,140	224,996	116,344
食道	12,402 (4.1)	8,706 (4.9)	2,428 (1.1)	1,550 (1.3)
胃	69,627(22.9)	32,798(18.3)	34,058(15.1)	17,852(15.3)
大腸	55,553(18.2)	20,002(11.2)	38,939(17.3)	16,201(13.9)
肝臓	26,174 (8.6)	23,602(13.2)	11,794 (5.2)	10,379 (8.9)
胆嚢・胆管	8,024 (2.6)	6,913 (3.9)	9,027 (4.0)	8,240 (7.1)
膵臓	10,490 (3.4)	10,380 (5.8)	8,744 (3.9)	8,714 (7.5)
肺	45,091(14.8)	39,053(21.8)	18,226 (8.1)	14,671(12.6)
乳房			36,139(16.1)	9,171 (7.9)

(Cancer Mortality and Morbidity Statistics. Japan and the World—2004<sup>1)</sup>, Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1999<sup>2)</sup>より作表)

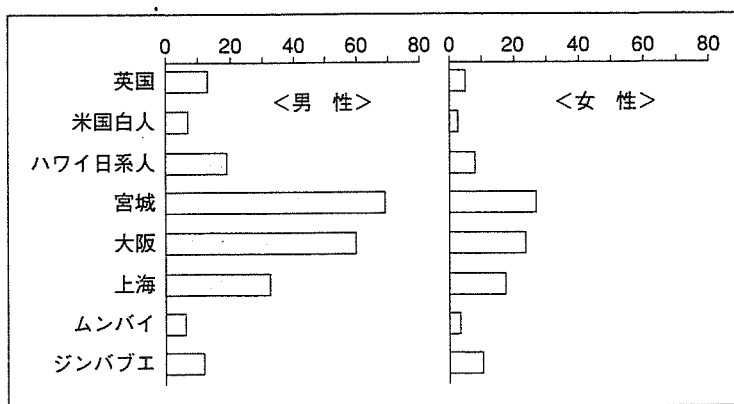


図1 世界各地の胃癌年齢調整罹患率(人口10万対), 1993~1997年  
年齢調整の標準人口は世界人口。

(Cancer Incidence in Five Continents<sup>3)</sup>より作図)

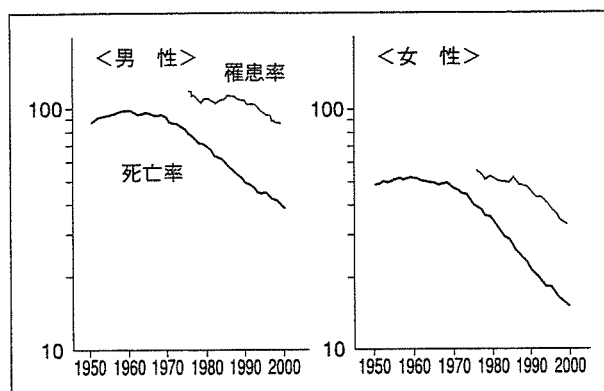


図2 わが国における胃癌の年齢調整死亡率と罹患率  
(人口10万対)の年次推移

年齢調整の標準人口は1985年日本モデル人口。  
(Cancer Mortality and Morbidity Statistics. Japan and the World—2004<sup>1)</sup>, Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1999<sup>2)</sup>より作図)

### 1) 野菜・果物

世界癌研究基金(WCRF)と米国癌研究財団(AICR)の1997年報告書では、野菜・果物が胃癌に予防的であることは確実であるとされたが<sup>4)</sup>, WHO/FAOの2003年報告書ではこの結論は弱められて「ほぼ確実」とされている<sup>5)</sup>。コホート研究(追跡調査研究)で予防的関連を示す結果が少ないからである。

### 2) 緑茶

症例対照研究や動物実験の結果、20年前頃から緑茶の胃癌予防効果が注目されている。緑茶の胃癌予防効果を疑わせるコホート研究結果

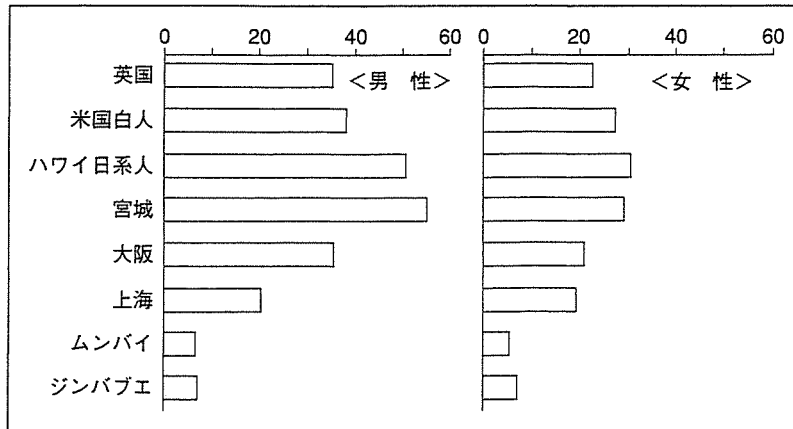


図3 世界各地の大腸癌年齢調整罹患率(人口10万対), 1993~1997年  
年齢調整の標準人口は世界人口。  
〔Cancer Incidence in Five Continents<sup>3)</sup>より作図〕

も報告されているが<sup>6)</sup>, 中国のコホート研究では尿中カテキン代謝物検出者での胃癌リスクの顕著な低下が観察されている<sup>7)</sup>。また、最近のわが国のコホート研究でも、女性に限定されるが、緑茶との予防的関連がみられている<sup>8)</sup>。緑茶が胃癌に予防的である可能性は高いと考えられる。

であったが、現在では欧米なみに高率である(図3)<sup>3)</sup>。大腸癌は、わが国で増加の著しいがんの一つであるが、結腸癌の増加がとくに顕著である(図4, 5)<sup>1), 2)</sup>。結腸癌、直腸癌ともに男性での増加が顕著である。死亡率に比べて罹患率の増加が際立っている。

## II. 大腸癌

この項のポイント

- わが国の大腸癌(とくに結腸癌)の増加は著しく、現在では欧米なみに高率である。
- 高脂肪食が大腸癌リスクを高めるとする知見は乏しく、食物繊維との予防的関連も定かでない。
- 運動不足と肥満が確実な危険因子である。

### 1. 地理的分布と年次推移

日本の大腸癌罹患率・死亡率は世界的に低率

### 2. 危険因子と予防的要因

食物・栄養素と大腸癌に関する疫学研究の結果はあまり一致していない。運動が結腸癌に予防的であることは間違いない<sup>4), 5)</sup>。また、肥満が結腸癌リスクを高めることも確実とされている<sup>5)</sup>。

#### 1) 高脂肪・低繊維

従来、高脂肪・低繊維の食事が大腸癌の危険因子と考えられていた。しかし、症例対照研究とコホート研究のいずれでも脂肪摂取との明確

### 用語解説

#### ◆年齢調整罹患率・死亡率

白血病と特殊な小児癌を除き、ほとんどの癌は年齢が高くなるほど罹患率・死亡率が高率になる。経年変化や地域分布を比較する際には、人口の高齢化の影響を除くために年齢構成が一定の標準人口を用いて年齢調整罹患率・死亡率が計算される。

世界的には標準人口として世界人口が一般に使われている。わが国では1985年のモデル人口を標準人口として使うことが多い。

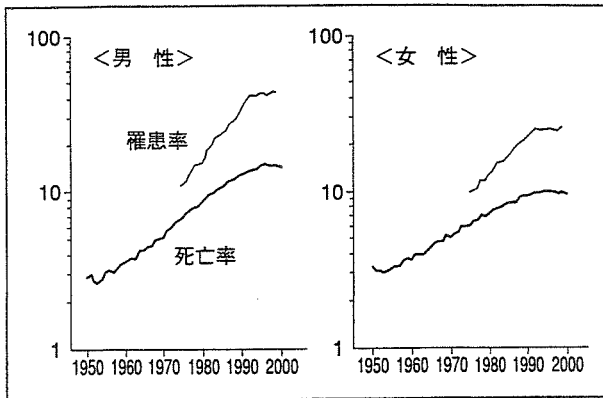


図4 わが国における結腸癌の年齢調整死亡率と罹患率(人口10万対)の年次推移

年齢調整の標準人口は1985年日本モデル人口。  
〔Cancer Mortality and Morbidity Statistics. Japan and the World—2004<sup>1)</sup>, Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1999<sup>2)</sup>より作図〕

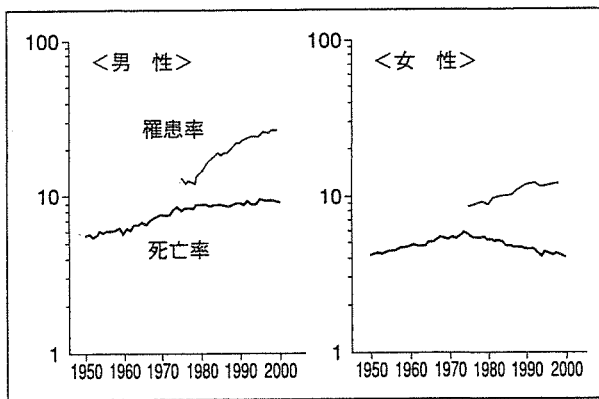


図5 わが国における直腸癌の年齢調整死亡率と罹患率(人口10万対)の年次推移

年齢調整の標準人口は1985年日本モデル人口。  
〔Cancer Mortality and Morbidity Statistics. Japan and the World—2004<sup>1)</sup>, Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1999<sup>2)</sup>より作図〕

な関連は示されていない<sup>4),5)</sup>。一方、欧米の大規模コホート研究では牛肉や豚肉などの赤身肉あるいは肉加工品の摂取が大腸癌リスクを高めることが示されている。肉・加工肉の高温調理によって産生されるヘテロサイクリックアミンあるいはヘム鉄の大腸発癌作用が注目されている。食物繊維については、コホート研究の多くで予防的関連がみられていないが<sup>4)</sup>、欧州10カ国52万人のコホート研究では食物繊維との予防的関連が観察されている<sup>9)</sup>。食物繊維が予防的である可能性は否定できない。

## 2) 野菜

野菜が大腸癌に予防的であることはWCRF/AICR報告書では確実であるとされていたが<sup>4)</sup>、FAO/WHO報告書では「ほぼ確実」と判断されている<sup>5)</sup>。予防的である野菜の成分としては、食物繊維のほかに抗酸化ビタミンに関心がもたれているが、葉酸も重要である。葉酸はDNAメチル化とDNA合成に重要な役割を果たしており、葉酸摂取が大腸癌に予防的であることが指摘されている<sup>4)</sup>。葉酸代謝酵素遺伝子多型の研究でも、葉酸が大腸癌に予防的であることを支持する結果が得られている<sup>10)</sup>。

## 3) カルシウム

カルシウムと大腸癌とはおそらく関係ないであろうと考えられていた<sup>4)</sup>。しかし、カルシウムによる大腸腺腫の再発抑制効果が二つの無作為化比較試験で観察され、再び注目されている<sup>11),12)</sup>。カルシウム1日1.2gの投与で腺腫再発の相対危険が0.81(95%信頼区間0.67~

## 用語解説

### ◆95%信頼区間

推定値の確からしさを示す指標である。相対危険は基準とするカテゴリーの危険度を1とした場合の特定カテゴリーの危険度が何倍高いか(あるいは低い)を示す。コホート研究では罹患率の

比であるが、症例対照研究では罹患率を計算できないのでオッズ比で相対危険を近似する。95%信頼区間が1を含まない場合には5%の有意水準で統計学的に有意に1より大きい(あるいは小さい)ことを意味する。



0.99)<sup>11)</sup>、1日2gの投与で腺腫再発の相対危険度が0.66(95%信頼区間0.38~1.17)と報告されている<sup>12)</sup>。さらに、世界5カ国の10のコホート研究をまとめた結果でもカルシウムが予防的であることが示されている<sup>13)</sup>。カルシウムが予防的である可能性は高い。

### Ⅲ. 肝臓癌

この項のポイント

- 日本は肝臓癌の高率国であるが、最近では減少の兆しが見える。
- コーヒーが肝臓癌に予防的である可能性が指摘されている。

#### 1. 地理的分布と年次推移

日本を含む東アジア、東南アジアおよびアフリカの一部は肝臓癌の世界的な高率地域である<sup>3)</sup>。わが国の肝臓癌は1970年代半ばごろより増加しているが、女性では男性ほどの顕著な増加はみられていない(図6)<sup>11,2)</sup>。男性の肝臓癌は、近年、減少傾向にある。

#### 2. 危険因子と予防的要因

わが国の肝臓癌の大部分はC型肝炎ウイル

スに関係しているが、ほかのアジア諸国およびアフリカではB型肝炎ウイルスが主要な原因である。生活習慣要因では、飲酒が肝臓癌の危険因子として知られているが、最近の研究ではコーヒーが肝臓癌に予防的であることが指摘されている(表2)<sup>14)</sup>。動物実験でもコーヒーの主要成分クロロゲンが肝臓癌の発生を抑制することが示されており、コーヒーと肝臓癌予防は今後の重要な研究課題である。

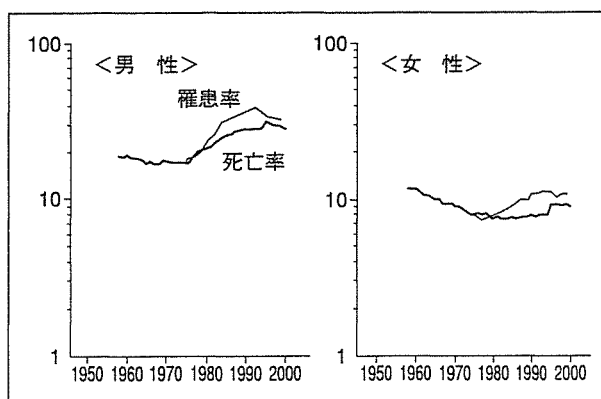


図6 わが国における肝臓癌の年齢調整死亡率と罹患率(人口10万対)の年次推移

年齢調整の標準人口は1985年日本モデル人口。  
〔Cancer Mortality and Morbidity Statistics. Japan and the World—2004<sup>1)</sup>, Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1999<sup>2)</sup>より作図〕

表2 コーヒー飲用と肝細胞癌に関する疫学研究のまとめ

研究(報告年)	調査方法	1日杯数	相対危険度 (95%信頼区間)
Gallus, et al.(2002)	ギリシャ 症例対照研究 症例 333名 対照 360名	≥ 3	0.6(0.4~1.1)
Gallus, et al.(2002)	イタリア 症例対照研究 症例 501名 対照 1,552名	≥ 3	0.5(0.4~0.7)
Gelatti, et al.(2005)	イタリア 症例対照研究 症例 250名 対照 500名	≥ 5	0.3(0.1~0.7)
Inoue, et al.(2005)	日本 コホート研究 男女約9万(肝癌罹患334例)	≥ 5	0.24(0.08~0.77)
Shimazu, et al.(2005)	日本 コホート研究 男女約6万(肝癌罹患117例)	≥ 1	0.58(0.36~0.96)

相対危険度は、表に示したコーヒー1日杯数の非飲用に対する危険度。

(古野純典：からだの科学 244；20-25, 2005<sup>14)</sup>を改変)

## 文 献

- 1) Tajima, K., Kuroishi, T. and Oshima, A. (eds.) : Cancer Mortality and Morbidity Statistics. Japan and the World—2004. Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 2004
- 2) The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan : Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1999 : estimates based on data from 11 population-based cancer registries. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 34 ; 352-356, 2004
- 3) Parkin, D. M., Ferlay, W. J., Teppo, L., et al. : Cancer Incidence in Five Continents. Vol 8. IARC, Lyon, 2004
- 4) World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research : Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington, D. C., 1997
- 5) Joint WHO/FAO Expert Consultation : Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO, Geneva, 2003
- 6) Tsubono, Y., Nishino, Y., Komatsu, S., et al. : Green tea and the risk of gastric cancer in Japan. *N. Engl. J. Med.* 344 ; 632-636, 2001
- 7) Sun, C. L., Yuan, J. M., Lee, M. J., et al. : Urinary tea polyphenols in relation to gastric and esophageal cancers : a prospective study of men in Shanghai, China. *Carcinogenesis* 23 ; 1497-1503, 2002
- 8) Sasazuki, S., Inoue, M., Hanaoka, T., et al. : Green tea consumption and subsequent risk of gastric cancer by subsite : the JPHC Study. *Cancer Causes Control* 15 ; 483-491, 2004
- 9) Bingham, S. A., Day, N. E., Luben, R., et al. : Dietary fiber in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) : an observational study. *Lancet* 361 ; 1496-1501, 2003
- 10) Kono, S. and Chen, K. : Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and colorectal cancer and adenoma. *Cancer Sci.* 96 ; 535-542, 2005
- 11) Baron, J. A., Beach, M., Mandel, J. S., et al. : Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* 340 ; 101-107, 1999
- 12) Bonithon-Kopp, C., Kronborg, O., Giacosa, A., et al. : Calcium and fiber supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence : a randomized intervention trial. *Lancet* 356 ; 1300-1306, 2000
- 13) Cho, E., Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., et al. : Dairy foods, calcium, and colorectal cancer : a pooled analysis of 10 cohorts. *J. Natl. Cancer Inst.* 96 ; 1015-1022, 2004
- 14) 古野純典 : コーヒーと肝臓・胆のう疾患の疫学。 *からだの科学* 244 ; 20-25, 2005

## Summary

### Epidemiology and Prevention of Digestive Organ Cancer

Suminori Kono\*

Epidemiological features and related factors for cancer of the stomach, colorectum, and liver were reviewed. Stomach cancer rates in Japan the highest in the world, but have declined since the 1960s. *Helicobacter pylori* infection is a well-established risk factor, but not a sufficient causal agent in the development of stomach cancer. Excessive salt intake may increase the risk of stomach cancer, while high intake of vegetables and fruits decreases the risk. Colorectal cancer has markedly increased in Japan. Physical inactivity and obesity increases the risk of colon cancer. Folate, a promising, protective component of vegetables, has been linked to a decreased risk of colorectal cancer. Liver cancer rates are also high in Japan. Of particular interest is a reported protective association between coffee and liver cancer.

**Key words** : stomach cancer, colorectal cancer, liver cancer, dietary factors, epidemiology

\*Department of Preventive Medicine, Kyushu University Faculty of Medical Sciences, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan



# 胃がん, 大腸がん と食習慣

古野純典

九州大学大学院医学研究院予防医学分野教授

胃がん予防には野菜・果物を多く摂り、  
大腸がん予防には飲酒と赤身肉を控える。

胃がんと大腸がんは、日本はもとより世界的にも頻度の多いがんである。わが国の男性のがん死亡数は、肺がん、胃がん、肝臓がん、大腸がんの順で多く、がん死亡全体に占める割合は胃がん17%、大腸がん11%である。女性では2003年に大腸がんがもっとも多いがんになり、がん死亡の14.6%を占め、次いで胃がんが14.2%を占める。がん罹患でみると、男性で最も多いがんは胃がんであり(23%)、次いで大腸がんである(18%)。女性では大腸がんがもっとも多く(18%)、それに胃がんがつづく(16%)。02年の推計によれば、世界のがん罹患の約8.6%が胃がん、9.4%が大腸がんである。

英国の世界がん研究基金(WCRF)と米国がん研究財団(AICR)は食物・栄養とがんに関する研究を詳細に検討し、1997年に『食物・栄養とがん予防——世界的展望』と題する報告書を出版した。野菜・果物が多くのがんに予防的であることが指摘されている。その後の研究成果を考慮して、世界保健機構(WHO)と世界食糧農業機構(FAO)は2003年に『食物・栄養と慢性疾患の予防』を出版した。この報告書では、野菜・果物ががんに予防的であるとする証拠は「確実とはいえない」との結論が出されている。

本稿では、胃がんおよび大腸がんと食物・栄養に関する現在の知見について解説する。

## 胃がんの動向

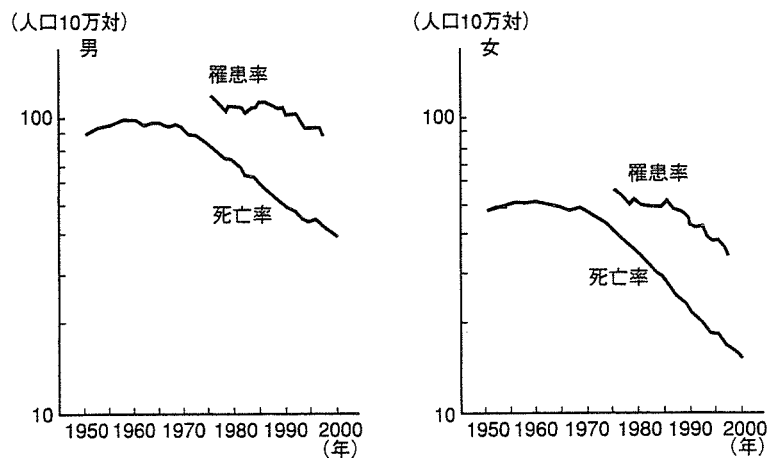
以前から日本とチリは、胃がん高率国として知られている。韓国と中国東北地方も世界的な高率地域である。以前には欧州や米国でも高率であったが、これらの国々では減少がいちじるしい。東南アジア、南アジアおよびアフリカの罹患率・死亡率は欧米と同じくらい低率である。

わが国の胃がん死亡率は1960年代後半から減少している。罹患率にも減少傾向がみられるが、死亡率の減少のほうがより顕著である(図1)。罹患率と死亡率の較差が大きくなっていることは、早期発見、早期治療の有効性を示すものである。しかし、胃がん検診が行われていない欧米諸国での減少はわが国より顕著であり、食習慣の影響が大きいことがうかがわれる。

## 食物・栄養と胃がん

ピロリ菌感染が胃がんの危険因子であることはまちがいないが、ピロリ菌感染率に性差がみられないことや、東南アジアやアフリカの胃がん低率地域でもピロリ菌感染率が高いことから、ピロリ菌感染が単独で胃がんリス

図1 胃がんの年齢調整死亡率と罹患率の年次推移



〔出典：地域がん登録研究会，2002；厚生労働省人口動態統計，2002〕

表1 胃がんの予防的要因と危険因子

証拠の強さ	予防的要因	危険因子
確実		ピロリ菌感染
ほぼ確実	野菜，果物，ビタミンC	高塩食品，食塩過剰
可能性あり	ニンニク，緑茶，カロテノイド	焼肉・焼魚，唐辛子
証拠不十分	食物繊維，セレン	肉加工食品，ニトロソ化合物

WCRF/AICR 報告書（1997年）および WHO/FAO 報告書（2003年）をもとに作成

クを高めているとは考えにくい。高塩食品あるいは食塩の過剰摂取が胃がんのリスクを高めることはほぼ確実とされているが、ピロリ菌感染と食塩過剰摂取の組み合わせが重要であると思われる。野菜・果物もほぼ確実に予防的であると考えられているが、その他の食物・栄養素については定かではない（表1）。

### 1) 野菜・果物

世界各地で実施された多くの症例対照研究では、ほとんど例外なく野菜・果物が胃がんに予防的であることが示されている。生野菜が予防的であるとする研究が多くみられる。生野菜と加熱調理野菜を区別して、それぞれの関連を同時に検討した研究は少ないが、ほとんどの研究で生野菜のほうが予防的である

と指摘されている。

コホート研究（追跡調査研究）の知見は少なかったが、WCRF/AICRの報告書（1997年）では、野菜・果物が胃がんに予防的であることは「確実である」とされている。その後いくつかのコホート研究の結果が発表されているものの、これらの結果は症例対照研究の結果ほど一致していない。一般的に、コホート研究の結果が信憑性が高いので、FAO/WHOの報告書（2003年）では結論が弱められ、「ほぼ確実」とされている。しかし、全体的には野菜・果物が胃がんに予防的であることを支持するものである。国立がんセンターで行なわれているコホート研究の最近の成績でも、野菜・果物が胃がんに予防的であることが示されている。

WCRF/AICR がん予防指針では、野菜・果物を1日400～800g摂ることが推奨されている。わが国の1人1日あたりの平均摂取量は400gぐらいであるが、果物の摂取量は米国などに比べてかなり少ない。国立がんセンターの指針では「野菜・果物1日400g以上」とされている。簡単にいえば、「野菜は毎食、果物は毎日」となる。

## 2) 抗酸化ビタミン

野菜・果物にはビタミンCやカロテノイドなどが多く含まれており、これらの微量栄養素の胃がんに対する予防効果が注目される。食物からのビタミンC摂取量を推定した多くの研究でビタミンC摂取と胃がんとのあいだに予防的関連が認められている。

$\beta$ カロテン摂取が胃がん予防的であるとする結果や、血清 $\beta$ カロテン濃度が高い者でその後の胃がんリスクが低いことから、 $\beta$ カロテンによるがん予防効果が期待されていたが、フィンランドの喫煙者を対象にした大規模な無作為介入研究では $\beta$ カロテンによる胃がん予防効果は観察されていない。セレン、 $\beta$ カロテンおよびビタミンEの複合投与で21%の胃がん死亡率の減少と16%の胃がん罹患率の減少が、中国での介入研究で報告されているが、 $\beta$ カロテンの効果かどうかは定かでない。 $\beta$ カロテンの胃がん予防効果は否定的であるが、 $\alpha$ カロテンやリコペンなどのほかのカロテノイドが予防的である可能性は残る。

フィンランドの喫煙者を対象とした無作為介入研究ではビタミンEの効果も検討されているが、予防的であることを示す結果は得られなかった。したがって、WCRF/AICRのがん予防指針でも指摘されているように、ビタミン剤などの補助栄養剤の服用は不要である。

## 3) 緑茶

緑茶抽出物や、緑茶カテキンの主要成分であるエピガロカテキンガレート (EGCG) の投与により、ラット胃あるいはその他の部位の化学発がんが抑制されることが報告されている。これらの動物実験での1日の緑茶抽出物摂取量は、体重1kg当たり約10mgと推定されている。緑茶1杯は約100mgの緑茶抽出物 (EGCGで15～20mg) を含んでいる。

緑茶飲用習慣は日本と中国に限定されるので、疫学研究も日本と中国でしか実施されていない。これまでに九つの症例対照研究が報告されているが、ほとんど例外なく、緑茶飲用と関連した胃がんリスクの低下が観察されている。いくつかの研究では、1日10杯ぐらいの飲用でのみ胃がんリスクの低下が観察されているが、動物実験でも1日10杯相当量のカテキンが使われている。

2001年に発表された宮城県でのコホート研究や、02年発表の多地域コホート研究では、緑茶が胃がん予防的であることを示す結果は得られなかった (表2)。これらの結果は、週刊誌で「がん予防常識のウソ」などと取り上げられるなど、緑茶の胃がん予防効果を否定する記事がめだつ時期があった。しかし、その後報告された中国・上海のコホート研究ではカテキン類代謝物の尿中排泄量が測定され、カテキン代謝物の尿排泄陽性者での胃がんリスクの顕著な低下が観察されている。緑茶飲用をより正確に評価している点でこの研究の結果は注目される。

また、国立がんセンターのコホート研究でも、緑茶飲用が女性の胃がんには予防的であるとする結果が最近報告されている。宮城県のコホート研究では、緑茶飲用は漬け物摂取頻度と強く相関しており、胃がんの危険因子である高塩食品摂取の影響が十分に除かれていない可能性もある。緑茶が胃がん予防的

表2 緑茶と胃がんに関する主要なコホート研究

地域（報告年）	調査年	比較	相対危険（95%信頼区間）
宮城県（2001）	1984	1日5+杯/0杯	1.4（1.0-1.9）
日本多地域（2002）	1988～90	1日10+杯/0杯	男 1.0（0.5-2.0） 女 0.7（0.3-2.0）
中国・上海（2002）	1986～89	尿中カテキン（+）/（-）	0.5（0.3-1.0）
日本7保健所管内（2004）	1990, 92	1日5+杯/0杯	男 1.0（0.8-1.6） 女 0.7（0.4-1.0）

である可能性は、むしろ強くなってきたと考えるべきであろう。

#### 4) 食塩過剰摂取

高塩食品あるいは食塩の過剰摂取が、胃がんのリスクを高めることはほぼまちがいないとされている。24カ国の国際比較研究では、胃がん死亡と24時間ナトリウム尿排泄量（食塩摂取量の推定値）との相関が検討されているが、この相関は韓国、中国、日本、チリ、ポルトガル、ポーランドなど、食塩摂取量が多い地域に限定してみられることが指摘されている。欧米では塩魚の摂取、肉加工製品、食卓塩の使用、食塩摂取量などが、日本では塩魚、漬物などの高塩食品との関連が多く、の症例対照研究で指摘されている。塩魚、漬物、肉加工品にニトロソ化合物が含まれており、高塩食品と関連してみられる胃がんリスクの高まりはニトロソ化合物によるものである可能性が指摘されている。しかし、ニトロソ化合物がヒトの胃がん発生に関係しているか否かは疫学的に未解決の問題である。

食塩そのものに発がん性はないが、動物実験で高濃度食塩水の投与が胃がん発生を促進することが知られている。また、ピロリ菌感染と食塩投与で胃がん発生がいっそう促進されることは最近の注目される知見である。欧米のいくつかの症例対照研究では、冷蔵庫の使用年数が長いほど胃がんリスクが低いとの

結果も得られている。食塩過剰摂取と胃がんとの関係を支持する間接的な証拠である。

WCRF/AICRの指針では食塩摂取量1日6g未満が推奨されているが、日本の現状を考えればきびしい設定である。日本人の1日当たりの食塩摂取量は12～13gであり、国立がんセンターのがん予防指針では食塩摂取量1日10g未満となっている。わが国の胃がん罹患率が欧米諸国に比べてはるかに高率であるのは、食塩摂取量が多いことが一因であるかもしれない。

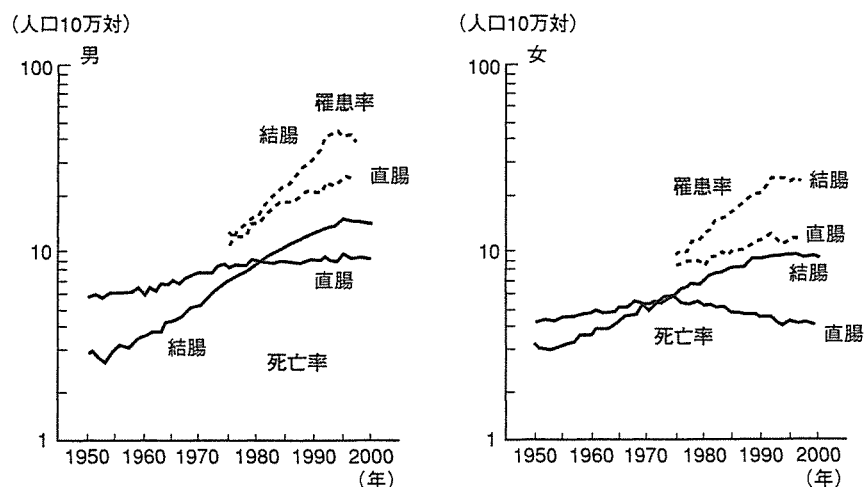
#### 5) その他の食習慣

ニンニクの胃がん予防効果や、発がん物質カプサイシンが含まれる唐辛子と関連した胃がんリスクの高まりなどが、若干の症例対照研究で指摘されているが、疫学的知見は乏しい。また、朝食時のウォッカ飲用習慣（ポーランド）や赤ワインの大量飲酒（フランス、ポルトガル）と関連した胃がんリスクの高まりが症例対照研究で指摘されているが、一般的な飲酒が胃がんリスクを高めるとの知見はほとんどない。

### 大腸がんの動向

日本の大腸がん罹患率・死亡率は世界的に低率であったが、現在では欧米なみに高率で

図2 結腸がん・直腸がんの年齢調整死亡率と罹患率の年次推移



〔出典：地域がん登録研究会，2002；厚生労働省人口動態統計，2002〕

表3 大腸がんの予防的要因と危険因子

証拠の強さ	予防的要因	危険因子
確実	運動（結腸がん）、NSAIDs*	肥満
ほぼ確実	野菜	赤身肉
		飲酒
可能性あり	食物繊維，葉酸，カルシウム	総脂肪，飽和脂肪
		高熱調理肉料理

WCRF/AICR 報告書（1997年）および WHO/FAO 報告書（2003年）をもとに作成

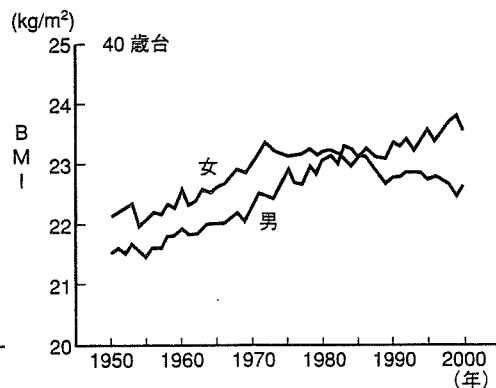
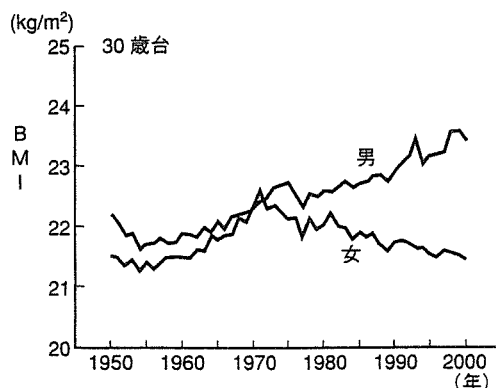
\*：非ステロイド系抗炎症剤

ある。大腸がんは、わが国で増加のいちじるしいがんの一つであるが、結腸がんの増加がとくに顕著である。1950年代の死亡率にはほとんど男女差はなかったが、男性での増加がより顕著である。死亡率にくらべ罹患率の増加が際立っているが、大腸がん検診や大腸内視鏡検査の普及で、早期の大腸がんが発見されるようになってきていることが示唆される。注目されることは、1990年代はじめごろから罹患率の増加がとまっており、やや遅れて死亡率にも増加はみられない（図2）。

### 食物・栄養と大腸がん

従来から、高脂肪・低繊維の食事が大腸がんの危険因子と考えられていた。しかし、世界各地の多くの症例対照研究でも欧米の大規模コホート研究でも脂肪摂取と大腸がんについては明確な関連は示されていない。米国人女性約5万人を対象として脂肪摂取カロリー比を10%減少させた無作為化比較試験でも、大腸がん発生率の減少はみられていない。食物繊維についても、多くのコホート研究で予

図3 平均的日本人のBMIの年次推移



[出典：Kono S: Eur J Cancer Prev 13 : 127-132, 2004]

防的関連がみられていないが、最近報告された欧州10カ国52万人のコホート研究では、食物繊維との予防的関連が示されている。したがって、食物繊維が予防的である可能性は否定できない。

一方、多くの研究で運動不足と肥満がそれぞれ結腸がんリスクの高まりと関連していることが、一致して観察されている。大腸がんリスクをほぼ確実に高める要因としては、飲酒と赤身肉（牛・豚肉，加工肉）が挙げられている（表3）。最近では、葉酸およびカルシウムが大腸がんに対する予防的である可能性に関心がもたれている。

### 1) 運動不足と肥満

予防的であることの機序は定かでないが、運動が結腸がんに対して予防的であることは、多くの疫学研究でほとんど例外なく観察されている。仕事での運動、余暇の運動、一日エネルギー消費量など、さまざまな身体活動量の指標とのあいだに予防的な関連性が一致して認められており、疫学的にはきわめて強い証拠といえる。

直腸がんに対する予防的であるとする研究はほとんどなく、結腸がんと直腸がんでは成因が異

なることを示す一例でもある。肥満についてはWCRF/AICRの報告書では「可能性あり」と判断されていたが、その後の研究成果が考慮されて、WHO/FAOの報告書（2003年）では「確実」とされている。どれくらいの運動が必要かはまだはっきりしていないが、仕事で座りがちの人は1日1時間は歩き、週1時間は汗を流すくらいの運動が推奨されている。

肥満については、BMI (kg/m<sup>2</sup>) が25をこえないことが推奨されている。とくに、わが国男性の肥満傾向は顕著で、この50年間、男性はどの年齢層でも体重が増加している。一方、女性は1970年代までは体重増加がみられるが、その後は横ばいあるいは減少傾向にある（図3）。

### 2) 赤身肉

わが国での研究結果は乏しいが、欧米の大規模コホート研究では、牛肉や豚肉などの赤身肉あるいは加工肉の摂取が大腸がんリスクを高めることが示されている。最近のメタ・アナリシスでは、赤身肉の摂取増加120g/日に相当する相対危険は1.24（95%信頼区間1.08-1.41）、加工肉の摂取増加30g/日に対



表4 カルシウムによる大腸腺腫再発抑制試験および大腸がん予防試験

地域 (発表年)	対象疾患	1日量 (g)	追跡期間 (年)	投与群	対照群
米国6施設患者 (1999)	腺腫	1.2	4	127/409 (31%)	159/423 (38%)
欧州10国患者 (2000)	腺腫	2.0	3	28/176 (16%)	36/178 (20%)
米国女性 (2006)	大腸がん	1.0*	7	168/18,176	154/18,106

値は腺腫再発例数・大腸がん罹患数/対象者数。( )内は再発率。

\*: ビタミンD<sub>3</sub> 400単位同時投与

応する相対危険は1.36 (95%信頼区間1.15-1.61)と推定されている。相対危険の高まりは一見小さいが、食物摂取調査での誤差の大きさを考えると、実際の相対危険はもっと高いと考えてよい。

肉・加工肉の高温調理によって産生されるヘテロサイクリックアミンあるいはヘム鉄の大腸発がん作用が注目されている。WCRF/AICRの指針(1997年)では1日の摂取量は80g未満とされているが、わが国成人の1日平均摂取量は約50gである。

### 3) 野菜

野菜が大腸がんに予防的であることはWCRF/AICRの報告書では確実であるとされていたが、FAO/WHOの報告書では「ほぼ確実」と判断されている。胃がんの場合と同様に、野菜が大腸がんに予防的であることを示すコホート研究が少ないからである。

予防的である野菜の成分としては、抗酸化ビタミンに関心がもたれているが、葉酸も重要である。葉酸はDNAメチル化およびDNA合成に重要な役割を果たしており、葉酸摂取が予防的であることがいくつかの疫学研究で観察されている。また、葉酸代謝酵素MTHFRの遺伝子多型と大腸がんの研究でも、葉酸が大腸がんに予防的であることを支持する結果が得られている。MTHFR遺伝子多型C677Tのホモ変異型で大腸がんリスクの低下が観察されている。MTHFRホモ

変異型では酵素活性が低く、葉酸摂取が多い場合にはDNA合成・修復に必要なチミジル酸(dTMP)の供給が十分確保されるためと考えられる。

がん予防のための葉酸摂取の指針は定まっていないが、成人の1日所要量は200μg、妊婦は400μgとされている。中高年日本人の葉酸摂取量は300~400μg/日であり、平均値としては比較的高いレベルにあると思われる。主要な摂取源は野菜(37%)、緑茶(12%)、穀類(9%)および果物(7%)である。

### 4) カルシウム

以前は、カルシウムと大腸がんとはおそらく関係ないであろうと考えられてた。しかし、カルシウムによる大腸腺腫の再発抑制効果が二つの無作為化比較研究で観察され、ふたたび注目されている(表4)。一つの研究ではカルシウム1日1.2gの投与で腺腫再発の相対危険が0.81(95%信頼区間0.67-0.99)、別の研究では1日2gの投与で腺腫再発の相対危険が0.66(95%信頼区間0.38-1.17)と報告されている。米国の研究では、その後、血中ビタミンDレベル別の腺腫再発率が検討され、再発抑制は血中ビタミンD高値群でのみ観察されている。さらに、世界5カ国の10コホート研究をまとめた結果でも、カルシウムが大腸がんに予防的であることが示されている。

一方、ごく最近報告された米国女性の無作

為化比較研究では、カルシウム1日1gとビタミンD1日400単位の7年間投与による大腸がん予防効果はみられていない。カルシウムとビタミンD投与群の大腸がんの相対危険は1.08 (95%信頼区間0.86-1.34) と報告されている。より長期の観察が必要なのかもしれない。カルシウムが大腸がんに予防的であるか否かを判断するには時期尚早と思われる。日本人ではカルシウム摂取量が比較的少なく、1日平均600mg弱である。

#### 5) 飲酒

コホート研究や症例対照研究の多くで、飲酒による大腸がんリスクの軽度の高まりが認められており、飲酒による大腸がんリスクの高まりはほぼ確実であるとされている。メタアナリシスでは、アルコール1日24g (ウィスキー・シングル2杯相当) 当たりの大腸がんの相対危険は1.10 (95%信頼区間1.05-1.14) と推定されている。欧米の八つのコホート研究をまとめた結果では、非飲酒に対する1日アルコール量30~44g および45g以上の相対危険は、それぞれ1.16 (95%信頼区間0.99-1.36) と1.41 (95%信頼区間1.16-1.72) であった。

アルコールの代謝産物アセトアルデヒドは発がん物質であるが、アルコールは葉酸の腸

管吸収を低下させ、アセトアルデヒドが葉酸に阻害的であることも知られており、飲酒と関連した大腸がんリスクの高まりには葉酸不足が関与している可能性がある。1日の許容できる飲酒量としては、日本酒換算で1合 (アルコール量22g) 未満とされている。

\*

現在、日本は世界的にみて大腸がんの高率国である。わが国の胃がんの罹患率・死亡率も依然として高く、これら二つのがんの予防は日本人にとってきわめて重要である。

胃がん予防には野菜・果物を多く摂り、塩分の少ない食事が重要であると思われる。低脂肪・高繊維の食事が大腸がんに予防的であるかどうかは定かでない。むしろ、肥満防止と習慣的運動が大腸がん予防には重要である。野菜が大腸がんに予防的である証拠力は低下しているとはいえ、野菜の多い食事が大腸がんに予防的であることは本質的に変わるものではない。葉酸などの野菜成分が予防的であることがはっきりしてきたことは注目される。カルシウムが大腸がんに予防的であるか否かはまだはっきりしない。

[この・すみのり/予防医学]

検査値の読み方

# 肝炎ウイルスマーカー

林 純 古 庄 憲 浩

## はじめに

肝炎ウイルスとして、現在 A, B, C, D, E, G 型および TTV が認められている。A 型肝炎ウイルスを (Hepatitis A Virus : HAV), B 型肝炎ウイルスを (Hepatitis B Virus : HBV), 以下同様にして HCV, HDV, HEV, HGV と記す。HBV は DNA ウイルスであるが、その他は RNA ウイルスであり、HAV および HEV は経口感染であるが、その他は主として血液を介した感染である。

これらウイルス肝炎のウイルスマーカーの意義を理解することは、ウイルスに感染した時期、肝炎の状態および他人への感染性などを予測することができ、臨床的に有用と考えられる。なお、現在 HGV および TTV は肝炎との関連性が明確でないため、本稿では省略する。

## I. A 型肝炎

### 1. ウイルスの特徴

HAV はエンベロープを有さない直径 27nm の正 20 面体の粒子で、ウイルスの分類上ではピコルナウイルス科に属し、エンテロウイルス 72 型に分類されている。その蛋白は 5 種類の構造と 6 種類の非構造蛋白からなる。また、ウイルスのゲノムとしては約 7.5kb の線状 1 本鎖 RNA であることが知られ、その全塩基配列が明らかにされている。

### 2. ウイルスマーカーと臨床経過

A 型肝炎の臨床的特徴は、38℃ 以上の発熱をきたす率が高く、食欲不振、悪心、嘔吐などの消化器症状、全身倦怠感、黄疸も高頻度にみられるが、慢性化することはない。

A 型肝炎は、血清中に IgM 型 HA 抗体を検出することで診断される。IgM 型 HA 抗体は、一

般に A 型肝炎の発症早期より血中に出現し、3～6 ヶ月間みられる。IgG 型 HA 抗体は HAV 感染がごく最近なものでも、かなり過去のものでも陽性となる。IgG 型 HA 抗体のみで、A 型肝炎の診断をする場合は、時期をおいて再検査し、抗体価の上昇を確認する必要がある。

## II. B 型肝炎

### 1. ウイルスの特徴

HBV は直径 42nm の粒子で、エンベロープとそれに囲まれた直径 27nm の芯 (コア) を有する二重構造をなしている。ウイルスのゲノムは約 3.2kb の二本鎖環状 DNA であるが、コア抗原 (HBc 抗原)、表面抗原 (HBs 抗原)、ポリメラーゼ、X の 4 種の蛋白の遺伝子がコードされている。

### 2. ウイルスマーカーと臨床経過 (図 1)

B 型肝炎の場合の HBV 関連マーカーとしては、現在 HBVDNA および HBV の遺伝子産物である HBs 抗原、HBe 抗原、HBc 抗原があり、感染宿主が産生する HBs 抗体、HBe 抗体、HBc 抗体があるが、HBc 抗原は肝細胞の中には存在するが、血液中には存在していない。

血液中の HBVDNA 量はウイルス量そのものを表し、その増減はウイルスの複製の状態を示している。HBVDNA は血清アミノトランスフェラーゼ値が上昇する約 2 週間前に増加し、血清ア

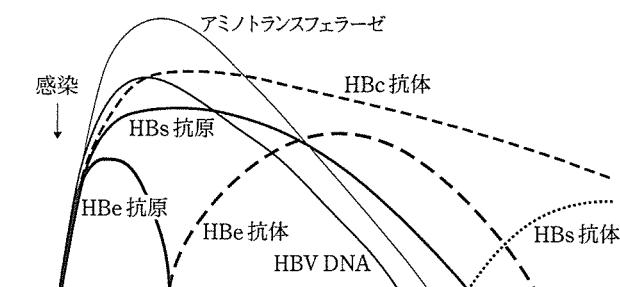


図 1 HBV 関連のマーカーの推移

ミノトランスフェラーゼ値が下降する約2週間前には低下する。このような時間的ずれは、肝細胞にウイルスが増加することに対して、感染宿主の細胞障害性Tリンパ球が反応し、肝細胞が破壊され、その結果として血清アミノトランスフェラーゼ値が上昇するためと考えられる。すなわち、HBVDNA量の推移をみると、血清アミノトランスフェラーゼ値の推移を予測でき、インターフェロンの投与時期の決定などにも有用である<sup>1)</sup>。

HBs抗原の臨床的意義としては、現在HBVに感染していることを示しているのみで、それ以上の意義はない。しかし、HBVDNAに比較し測定が容易であり、またその感度も有意に高いため、HBV感染のスクリーニング検査としては有用である。また、HBs抗原量については、急性肝炎の回復期に有意に減少し、最終的に陰性となり、臨床的意義もあると思われるが、慢性肝炎などでのHBs抗原量の推移は血清アミノトランスフェラーゼ値の推移と関連はなく、臨床的意義は少ない。また、HBV持続感染者におけるHBs抗原は加齢とともに年間1%は陰性化する<sup>2)</sup>。

一般にHBs抗体はHBVの中和抗体とされ、感染防御に役立つ抗体であり、一般にHBs抗原が陰性化した後に陽性となり、その後持続して陽性であるが、陰性化することもある。また、HBワクチンによっても陽性となる<sup>3)</sup>。その一方で、HBs抗原陽性者、すなわちHBV持続感染者、の約15%は同時にHBs抗体も陽性である<sup>4)</sup>。その際のHBs抗体のsubtypeはHBs抗原と異なっていることから、subtypeの異なるHBVの重複感染、subtypeの変異による結果によるものと考えられたが<sup>4)</sup>、現在、このようなHBs抗原/抗体共存例の臨床的意義はないとされている。

HBe抗原はHBVが感染初期から中期に産生する蛋白で、感染後期ではHBVDNAのPrecore領域あるいはCorepromoter領域のpoint mutationによりHBVはHBe抗原の産生が中止される<sup>5)</sup>。そのためHBV持続感染者の血液中にはHBe抗原が陰性化しHBe抗体が陽性となるseroconversionがみられる。これはウイルス側からみると肝細胞に感染しているHBVが野生ウイルスから変異ウイルスに置き換わったことを意味している。HBe抗原はHBVの感染性の指標と考えられていたが、これは野生ウイルスの方が変異ウイルスより複製力が強く、血液中のHBV量が増加するためと思われる。最近、HBe抗原の役割とし

て感染宿主の細胞障害性Tリンパ球の活性化を抑制することが知られている<sup>6)</sup>。HBV持続感染者でHBe抗原量が減少してくると肝炎の急性増悪がおり、あるいはHBe抗原陰性のHBV感染者から感染した場合、劇症肝炎になる<sup>7)</sup>とされているが、これらのことは細胞障害性Tリンパ球の抑制解除と関連しているのかもしれない。

HBe抗原は、血液中ではHBVの中に存在し、HBs抗原に含まれているため測定できない。一方、HBe抗体は感染初期より陽性となり、その後HBs抗原が陽性の場合、必ず陽性であり、HBs抗原が陰性となっても陰性となることはない。上述したようにHBs抗体は陰性化することがしばしばみられるが、HBe抗体はHBVの感染が一度成立すると持続陽性を示すため、最も感度の良いHBVの感染マーカーといえる<sup>8)</sup>。

IgM型HBe抗体はHBVの感染初期に出現する抗体である。B型急性肝炎では早期にHBs抗原が陰性化することがあるが、IgM型HBe抗体は比較的長期に陽性であることから、診断の手助けとなる。一方、B型慢性肝炎の急性増悪でも陽性となることがあるが、その値は急性肝炎に比べて低い<sup>9)</sup>。

近年、血液中のHBe抗体は陽性であるが、HBs抗原およびHBVDNAは陰性で、現在HBVの感染が存在しないと考えられる例をドナーとして肝移植が行われた場合、レシピエントにB型急性肝炎(劇症肝炎)が発症することが知られている。すなわち、HBVにいったん感染すると血液中にはウイルスは存在しなくなった後でも、肝臓にはかなり長期に存在すると考えられている<sup>10)</sup>。

その他のマーカーとして、保険適応ではないがgenotype(AからG)の測定が容易になった。わが国では主としてBとCで、genotype Bの感染者は無症候性が多いのに比べ、Cは慢性肝炎、肝硬変、肝癌が多く予後不良である<sup>11)</sup>。最近、わが国では欧米で主流のgenotype Aが増加している<sup>12)</sup>。一般に成人でHBVに感染しても持続感染に移行しないが、genotype AのHBVに感染すると成人でも持続感染に移行するとされている。

現在、B型慢性肝炎に対してはラミブジンの投与が行われており、著者らの312例の3年間治療成績ではそのウイルス学的効果は6ヵ月後で85%みられたが、ラミブジン耐性ウイルスの出現による再燃があり、36ヵ月後で55%と減少していた。