

## 論 文 要 旨

### Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia.

南米コロンビア・カリ市における胃がんのリスク要因

発生部位および組織型別による検討

#### 【序論および目的】

胃がんの死亡率は世界的に減少傾向にあるものの、以前として罹患率上位を占める悪性新生物であり、その予防・治療対策は重要である。南米コロンビア・カリ市の胃がんの罹患率は男性 30.5/10 万人年、女性 18.8/10 万人年 (1992-1996 年) と高く、コロンビアにおける公衆衛生対策上、重要な課題の一つである。

従来、胃がんは組織学的に Lauren による方法によって intestinal type と diffuse type に分類されることが多く、2つの組織型ではリスク要因が異なる可能性があることが示唆されている。Lauren は intestinal type では栄養面や衛生面などの環境要因が強く関連しており、diffuse type ではむしろ宿主の遺伝的背景との関連を示唆している。

一方、Correa は胃がんの発生には複数の要因が関っている発がんモデルを提唱し、特にヘリコバクター・ピロリ菌 (以下、ピロリ菌) の感染による前がん状態の発生が重要であると指摘している。ピロリ菌への感染は乳幼児期の極早い段階で感染することが胃がんのリスクと関連すると考えられているが、コロンビアにおいては、農村部の地域では約 50% の子供たちが 2 歳までに、また、90% 近くが 9 歳までにピロリ菌に感染していることが報告されている。しかしながら、ピロリ菌の感染が組織学特異的な胃がんのリスク要因であるか否かという点については、明らかとなっていない。また、これまでの疫学研究では、カロリーや飽和脂肪酸の高い摂取などの栄養に関する要因は intestinal type の胃がんに関連する傾向にあり、喫煙と胃がんリスクに関しては、組織型特異性は明確でない。

胃がんは、その発生部位においてもリスク要因が異なる可能性があるが、発生部位特異的なリスク要因に関する研究は少なく、不明な点が多い。

近年、特に先進国においては、幽門部付近の胃がんは相対的に減少している一方、噴門部周辺の胃がんが増加していることが指摘されている。従って、発生部位あるいは組織型によって胃がんのリスク要因が異なるか否かを明らかにしておくことは、今後の胃がんの予防対策において重要である。

本研究では、これまでの疫学研究において胃がんとの関連が強く示唆されている要因について、組織型あるいはがんの発生部位特異的なリスク要因の有無を検討することを目的とした。

#### 【材料および方法】

本研究の研究デザインは、hospital-based case-control study であり、コロンビア、カリ市内にある 3 つの主要な病院において診断・加療している症例を対象とした。胃がん患者の対象基準は、1) 2000 年 9 月から 2002 年 12 月の間に胃がんの初発と診断された、2) 過去 5 年以上に渡ってカリ市が位置する Valle del Cauca 州に居住していた、3) 研究参加への同意が得られた者とした。研究期間内に 395 名の胃がん患者が把握されたが、胃がんの再発 (16 名)、Valle del Cauca 州に 5 年未満の居住 (65 名)、連絡不可能 (91 名)、参加拒否 (7 名) などの理由で、81 名が除外された。また、対照者は以下の 5 つの基準をすべて満たす者とした; 1) 胃がん症例と同じ病院に入院加療している者、2)

それまでに癌に罹患したことがない者、3) 胃の疾患に罹患したことがない者、4) 過去5年以上に渡ってカリ市が位置する Valle del Cauca 州に居住している者、5) 研究参加への同意が得られた者。さらに、性、年齢 (5 歳階級別)、と入院している病院と時期について患者と対照をマッチングし、胃癌患者 1 名に対して対照 2 名を選んだ。対照者の上位 4 つの疾患名は循環器疾患 (208 名)、外傷 (117 名)、感染症 (38 名) および腎疾患 (21 名) である。これらの対象者すべてに対して、共通の質問票を用いて生活習慣等の聞き取り調査を行ったが、その後 1 名の対照者については、過去に胃がんと診断されたことがあると判明したため、対象から除外した。従って、本研究の対象者は胃癌症例 216 名、対照者 431 名である。

胃癌の発生部位に関する情報は病理診断記録や医療記録から得た。また 173 名の胃癌症例については、病理標本が入手可能であったために、組織学的診断を確認し、日本の胃癌取り扱い規約に従って、発生部位と組織型分類を行った。統計学的検定は条件付ロジスティック回帰モデルを用いて行った。尚、本研究は、パジェ州立大学医学部の倫理委員会の承認を得て行われたものである。

### 【結果】

胃癌全体では、「食べ始める前によく料理に塩をかける」(オッズ比 3.5、95%信頼区間 1.6-7.3)、「揚げ物の摂取が多い」(オッズ比 1.9、95%信頼区間 1.0-3.6) や「料理の時に炭を使うことが多い」(オッズ比 1.8、95%信頼区間 1.3-2.6) という回答をしている群において胃癌のリスクが高くなっており、「野菜や果物よく食べる」と回答している群においては、胃癌のリスクは低くなっていた (野菜: オッズ比 0.3、95%信頼区間 0.1-1.0、果物: オッズ比 0.3、95%信頼区間 0.1-1.0)。しかしながら、これらの要因はいずれも胃癌の発生部位および組織型特異的に関連している要因ではなかった。

一方、出生順位については、胃癌全体において「出生順位が 2 番目以降」である場合に胃癌のリスクが少し高くなる傾向を認めていたが、がんの発生部位別に見ると、特に胃の下位三分の二に発生したがん症例において強いリスク要因となっており (中位三分の一: オッズ比 1.7、95%信頼区間 1.0-2.8、下位三分の一: オッズ比 1.9、95%信頼区間 0.8-4.3)、噴門部のがんでは逆に、胃癌のリスクが低くなっていた (オッズ比 0.3、95%信頼区間 0.1-0.9)。さらに、この発生部位別によるオッズ比の違いは統計学的に有意であった (P 値 0.010)。喫煙は、diffuse type あるいは胃の上位三分の一においてより強いリスク要因である傾向を認めたが、他の組織型および発生部位の胃癌リスクとの間に有意差は認めなかった。

### 【結論及び考察】

本研究の結果よりコロンビア・カリ市においては、塩分摂取、野菜・果物の摂取および調理方法などが胃癌のリスク要因であり、特に「出生順位が 2 番目以降」であることが胃の下位三分の二に発生する胃癌と強く関連していた。ピロリ菌が、非噴門部 (特に幽門部近辺) の胃癌リスクと関連していることは以前より示唆されている。また一般的に、幼少時期に上に兄弟がいる場合、ピロリ菌などへの感染リスクが高くなることも指摘されており、今回の結果は、ピロリ菌の感染時期が胃癌のリスクと関連することを間接的に示唆する結果である。さらに米国やヨーロッパ諸国などの先進国においては、ピロリ菌感染と噴門部周辺の胃癌リスクとの間に逆相関があることが報告されていることから、胃の部位によってピロリ菌感染と生体の防御機能との関連が異なる可能性が考えられる。

また今回の結果では、明らかな組織型特異的なリスク要因は認められなかった。Lauren は intestinal type と diffuse type のリスク要因が異なる可能性を示唆しているが、中村らは、これらの組織型分布は腫瘍の進展によって変化することを指摘している。近年、ムチンなどの臓器特異的な粘液産生の分布を調べ、胃癌の形質分布によって分類する方法が提唱されており、この形質分類によって、胃癌の発生機序が異なる可能性も否定できない。今後は、形質分類も考慮した上での検討が必要である。