

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590797

研究課題名(和文)久山町一般住民における生活習慣等の胃癌発症に及ぼす影響

研究課題名(英文)The relationships of lifestyle factors with the risk of developing gastric cancer in a general Japanese population; the Hisayama Study

研究代表者

池田 文恵 (Ikeda, Fumie)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：80596825

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、1988年に福岡県久山町の生活習慣病予防健診を受診した40歳以上の住民2,742名を対象とした前向き追跡調査の成績から、生活習慣因子等と胃癌発症との関連を検討した。まず、白血球レベルが胃癌発症に及ぼす影響をみると、白血球レベルの上昇とともに胃癌発症のハザード比は有意に上昇した。また食事中ビタミンA摂取量と胃癌との関係を検討すると、胃癌発症のリスクはビタミンA摂取レベルとともに有意に高くなった。さらにHelicobacter pylori (HP)感染と血清ペプシノゲン(PG)法の組み合わせの胃癌発症の予測因子としての有用性を検討すると、本方法はHP単独に比べ予測能を有意に改善した。

研究成果の概要(英文)：The aims of this study were to investigate the relationships of lifestyle factors with the risk of developing gastric cancer in a prospective study of 2,742 community-dwelling Japanese individuals aged 40 years or older. First, we investigated the relationship between white blood cell (WBC) count and the development of gastric cancer. As a result, the risk of the cancer increased significantly with higher WBC level. Next, we examined the relationship between dietary vitamin A intake and the risk of gastric cancer. The age- and sex-adjusted incidence of gastric cancer rose linearly with increasing levels of dietary vitamin A intake. Finally, we assessed whether the combination of Helicobacter (H.) pylori serology and serum pepsinogen test could be a good predictor of gastric cancer incidence. As a result, this method significantly increased the predictive ability for gastric cancer, compared with H.pylori serology alone.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学 公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学 胃癌 コホート研究

### 1. 研究開始当初の背景

わが国では、1980年代以降、脳血管疾患に代わり悪性腫瘍が死因の第1位となった。一方、従来悪性腫瘍の中で最も頻度の高かった胃癌による年齢調整死亡率は減少傾向にあるものの、その罹患率は経時的に横ばいで推移しており、未だに頻度の高い悪性腫瘍の一つである。また、世界的にみても日本人の胃癌罹患率は高いことが知られている。従って、日本人において胃癌の危険因子および予防因子を明らかにすることは重要な課題である。

これまでの多くの研究結果により、1983年に発見されたヘリコバクター・ピロリ菌(以下 *H. pylori*)が胃癌の最も強力な危険因子とされている。*H. pylori* は、中高齢者の60%以上に感染しているとされているが、*H. pylori* に感染した者が必ずしも胃癌を発症するとは限らないことから、胃癌の発症には *H. pylori* 感染以外の生活習慣を含めた環境因子が重要な役割を担っていると推察される。これまでの胃癌の疫学研究の多くは、日本を含め疾患登録研究あるいはコホート内患者対照研究によって行われていることが多い。しかし、これらの方法では胃癌罹患者の登録率により集団の実態が正確に把握できていない可能性がある。また、生活習慣を含めた環境因子が胃癌に与える影響を、*H. pylori* 感染の有無を考慮に入れて検討した研究はほとんどない。

### 2. 研究の目的

1988年に福岡県久山町で40歳以上の住民を対象として行われた生活習慣病予防健診の受診者を前向きに追跡した成績より、生活習慣因子等が胃癌発症に与える影響を *H. pylori* 感染を考慮に入れて検討した。

### 3. 研究の方法

(1)1988年の久山町における生活習慣病予防健診を受診した40歳以上の一般住民2,742名(久山町第3集団、受診率80.9%)のうち、胃癌および胃切除歴のある者、追跡開始時までに死亡した者を除き、14年以上前向きに追跡した成績から以下の項目について、*H. pylori* 感染の有無を考慮して検討した。

健診受診時の血液検査の結果から、追跡開始時の白血球レベルが胃癌発症に与える影響。

栄養調査の結果より、追跡開始時の食事中ビタミンA摂取量が胃癌発症に与える影響。

萎縮性胃炎のレベルを示すとされる *H. pylori* 抗体及び血清ペプシノゲン(PG)法の組み合わせの胃癌発症の予測因子としての有用性。

なお、*H. pylori* 感染の有無は *H. pylori* 抗体価により判定した。

(2)対象者の胃癌発症の追跡調査は以下の方

法を用いて行った。

1961年より継続して行われている久山町生活習慣病予防健診を2011年から2013年も行い、問診や診察で胃癌の既往歴を確認した。また、町で実施している胃癌検診の結果を精査した。

健診未受診者や久山町外転出者には、アンケートを用いて病歴を確認した。

定期的に久山町周辺の基幹病院を訪問し、追跡対象者の胃癌罹患情報を収集した。死亡時には同意を得られた対象者に対して病理解剖を行い、潜在的な胃癌の有無を確認した。

以上により情報を収集し、胃癌またはその疑いがある例に関しては、研究スタッフが病歴、画像所見、生検や手術による標本から病理学的所見を確認して診断を確定した。

### 4. 研究成果

(1)2011年度は、白血球レベルが胃癌発症に及ぼす影響を検討した。対象者のうち、白血球数が未測定であった者をさらに除いた2,558名を19年間追跡した。追跡期間中に128名が胃癌に罹患した。対象者を追跡開始時の白血球数の4分位値(4.4、4.5-5.2、5.3-6.3、 $6.4 \times 1000/\mu\text{l}$ )で4群に分け、胃癌の罹患率(対1,000人年)を検討したところ、年齢・性調整後の胃癌罹患率はそれぞれ1.7、2.6、3.9、5.4と白血球レベルの上昇とともに直線的に増加した(傾向性  $p < 0.01$ ) (図1)。

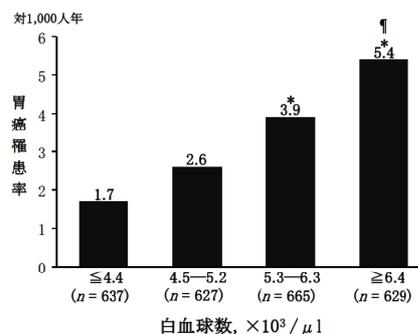


図1. 白血球数4分位別の胃癌罹患率、年齢・性調整、1998-2007年  
\*  $p < 0.05$  対白血球数  $\leq 4.4 \times 10^3/\mu\text{l}$  †: トレンド  $P < 0.01$

変数減少法により抽出された交絡因子である年齢、性、*H. pylori*、血清総コレステロール値、喫煙習慣、食事性因子(総エネルギー・ビタミンA・食物繊維摂取量)で多変量調整後も、白血球レベルの最も高い群は最も低い群と比較して2.22倍[95%信頼区間(CI): 1.19-4.14]胃癌発症のリスクが有意に高かった。*H. pylori* 感染の有無別にみると、特に *H. pylori* 陽性群で白血球レベルの最も高い群における胃癌発症のリスクが高かった。一方、*H. pylori* 陰性群でこのような関連はなかったが、*H. pylori* 感染の有無により白血球レベルと胃癌発症との関係の強さに有意な違いは認められなかった(異質性  $p = 0.65$ )。以上より、白血球レベル高値は、特に *H. pylori*

感染者で胃癌発症の危険因子であることが示唆された。

(2)2012年度は、1988年の生活習慣病予防健診で行われた栄養調査の結果を元に、食事中ビタミンA摂取量と胃癌発症との関係について検討した。対象者のうち、栄養調査に不備があった者を除いた2,467名を14年間追跡した結果を用いた。追跡開始時のビタミンA摂取量は半定量食事頻度調査法で算出した。追跡期間中に93例が胃癌に罹患した。対象者をビタミンA摂取量の4分位(<639、639-837、838-1,061、>1,061 $\mu$ レチノール当量/日)で4群に分け、胃癌罹患率(対1,000人年)を検討したところ、年齢・性調整後の胃癌罹患率はそれぞれ2.2、3.0、3.8、4.5と、ビタミンA摂取レベルの増加とともに有意に上昇した(傾向性 $p<0.01$ )。この関係は、多変量解析により、胃癌の危険因子である性、年齢、*H.pylori*感染、body mass index、糖尿病、血清総コレステロール値、喫煙、飲酒、定期的運動、食事性因子(総エネルギー、総脂肪、食塩、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンC、食物繊維摂取量)で調整しても変わらず、ビタミンA摂取第4分位群における胃癌発症のリスクは第1分位群と比べ有意に高かった[第2分位ハザード比(HR)1.47、95%CI:0.70-3.09、 $p=0.30$ ; 第3分位HR1.85、95%CI0.82-4.18、 $p=0.14$ ; 第4分位HR2.96、95%CI1.12-7.80、 $p=0.03$ ]。また、ビタミンA摂取量と胃癌発症の関係は胃癌の部位および組織型で違いがなかった。さらに、高ビタミンA摂取量(>1,061 $\mu$ レチノール当量/日)と*H.pylori*感染を併せ持つ群でのみ、胃癌発症のリスクが3.4倍有意に高かった(図2)。

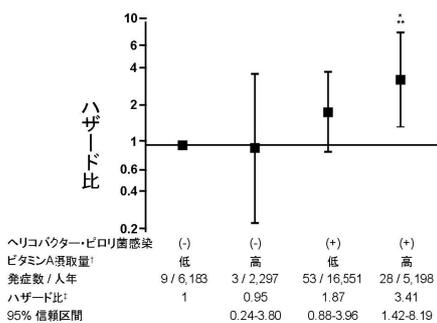


図2. 追跡開始時のビタミンA摂取量と*H.pylori*菌感染の有無別にみた胃癌発症のハザード比(多変量調整)  
<sup>1)</sup>低ビタミンA摂取量( $\leq 1,061 \mu$ レチノール当量/日)、高ビタミンA摂取量( $> 1,061 \mu$ レチノール当量/日)  
<sup>2)</sup>年齢、性、body mass index、糖尿病、血清総コレステロール値、喫煙習慣、飲酒習慣、定期的運動、食事性因子(総エネルギー、総脂肪、食塩、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンC、食物繊維摂取量)で調整  
<sup>\*</sup> $P<0.01$  対低ビタミンA摂取量・*H.pylori*陰性 \*\* $P<0.03$  対低ビタミンA摂取量・*H.pylori*陽性

以上より、高ビタミンA摂取は胃癌のリスクを上昇させることが示唆された。

(3)2013年度は、萎縮性胃炎の程度を示すとされる*H.pylori*抗体と血清PG法の組み合わせの胃癌発症の予測因子としての有用性を検討した。対象者のうち、*H.pylori*抗体及び血清PG未測定者を除いた2,446名を20年間追跡した。追跡期間中に123名が胃癌に罹患した。対象者をA:*H.pylori*(-)PG(-)、B:*H.pylori*(+)PG(-)、C:*H.pylori*(+)PG(+)

*H.pylori*(-)PG(+))の4群に分けて検討した。20年間の累積罹患率をみると、C群とD群の間に有意差を認めなかったため、C群とD群を合わせて検討すると、年齢・性調整後の胃癌罹患率はA、B、C+D群の順に有意に上昇した。また、この関係は、喫煙や食塩摂取量など他の胃癌の危険因子で調整しても変わらなかった。さらに、胃癌発症の予測能を検討すると、ROC曲線下面積は*H.pylori*抗体単独と比べ、*H.pylori*抗体とPG法の組み合わせで有意に上昇した。したがって、*H.pylori*抗体とPG法の組み合わせは、将来の胃癌発症のよい予測因子であることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計15件)

Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Iida M, Kiyohara Y. Body mass index and stroke incidence in a Japanese community: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 34: 274-279, 2011

Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Kitazono T, Kiyohara Y. Combined effects of smoking and hypercholesterolemia on the stroke and coronary heart disease in Japanese: the Hisayama Study. *Cerebrovasc Dis* 31: 477-484, 2011

Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Mukai N, Ikeda F, Fukuhara M, Iwase M, Kiyohara Y. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of cardiovascular events in a Japanese community: the Hisayama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 2997-3003, 2011

Iida M, Ikeda F, Ninomiya T, Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y. White blood cell count and risk of gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol* 175: 504-510, 2012

Miyazaki M, Doi Y, Ikeda F, Ninomiya T, Hata J, Uchida K, Shiota T, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y. Dietary vitamin A intake and incidence of gastric cancer in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Gastric Cancer* 15: 162-169, 2012

Shikata K, Ninomiya T, Yonemoto K, Ikeda F, Hata J, Doi Y, Fukuhara M, Matsumoto T, Iida M, Kitazono T, Kiyohara Y. Optimal cutoff value of the serum pepsinogen level for prediction of gastric cancer incidence: the

Hisayama Study. Scand J Gastroenterol 47: 669-675, 2012  
Ikeda F, Ninomiya T, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Matsumoto T, Kiyohara Y. Smoking cessation improves mortality in Japanese men: the Hisayama Study. Tob control 21: 416-421, 2012  
Yoshida D, Ninomiya T, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Kiyohara Y. Prevalence and causes of functional disability in an elderly general population of Japanese: the Hisayama Study. J Epidemiol 22: 222-229, 2012  
Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Doi Y, Yonemoto K, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y. White-coat and masked hypertension are associated with carotid atherosclerosis in a general population: the Hisayama Study. Stroke 44: 1512-1517, 2013  
Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Hata J, Ikeda F, Mukai N, Tsuruya K, Oda Y, Kitazono T, Kiyohara Y. Temporal trends in sudden unexpected death in a general population: the Hisayama Study. Am Heart J 165: 932-938, 2013  
Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Gotoh S, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Yoshida D, Yonemoto K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study(1961-2009). Circulation 128: 1198-1205, 2013  
Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Hata J, Shikata K, Yoshida D, Matsumoto T, Kitazono T, Kiyohara Y. Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. Cardiovasc Diabetol 12: 164, 2013  
Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y. Trends in the incidence and survival of intracerebral hemorrhage by its location in Japanese community. Circ J 78: 403-409, 2014  
Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Nagata M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama

Study. Atherosclerosis 233: 343-348, 2014

Mukai N, Yasuda M, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, Hotta T, Koga M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T, Kiyohara Y. Thresholds of various glycemic measures for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. Cardiovasc Diabetol 13: 45, 2014

〔学会発表〕(計2件)

飯田真大、池田文恵、志方健太郎、二宮利治、松本主之、清原裕。日本人における胃癌発症予測モデルの作成：久山町研究。第53回日本消化器病学会大会 2011年10月20日 福岡市

池田文恵。胃癌の疫学調査・久山町研究～*H. pylori*感染・糖尿病と胃癌の関係を中心に～。第51回日本消化器がん検診学会大会 2013年10月9日 東京

〔図書〕(計0件)

特になし

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田 文恵(九州大学大学院医学研究院環境医学分野・助教)

研究者番号：80596825

(2) 研究分担者

清原 裕(九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)

研究者番号：80161602