

令和元年6月26日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05825

研究課題名(和文)大規模疫学調査に基づく中国の食道癌発症リスクの同定と発症低減策の費用対効果の分析

研究課題名(英文) Identification of risk factors of esophageal cancer with Chinese epidemiological data

研究代表者

赤澤 宏平 (Akazawa, Kohei)

新潟大学・医歯学総合病院・教授

研究者番号：10175771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,400,000円

研究成果の概要(和文)：1. 癌患者と健常者合わせて40,000人の属性、生活習慣、環境に関するデータを収集した。同時に当初の目的である水質に関する調査も150か所で行った；2. 本研究に関連した一連の水質調査にもとづき、飲料水(雨水の貯水池など)における硝酸塩とアンモニアの混入が非多発地帯に比べて2倍以上高いことがわかった。このエビデンスの創出により、上水道整備を河北省政府に嘆願して2か所の農村で地下100m以下の地下水くみ上げ方式の上水道整備を実現した；3. 食道癌患者と健常者との生活習慣との比較により、生活習慣での発症リスク因子の特定を行った。その結果、熱い食べ物、カビの食品の摂取などが同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

飲酒、喫煙、熱い食べ物の摂取は食道がんの発症リスクを高める生活習慣として知られているが、大規模な疫学データに基づきそのリスクの大きさを定量的に評価できた。また、飲料水の水質データを収集して、環境要因としての飲料水に含まれる窒素化合物が発癌リスクを高める可能性を示した。これらのリスクの定量的な評価は国際的にも重要なエビデンスとなりうるし、中国ならびに開発途上国での水質改善に資する科学的根拠を得ると期待される。また、水質改善や生活習慣の改善が食道癌発症の低下につながることから、その水質改善や啓発活動の費用対効果分析を行い、保健衛生上の有益性について検討する。

研究成果の概要(英文)：1. We gathered the epidemiological data of baseline characteristics, life style and circumstance for total 40,000 esophageal cancer patients and healthy people. Simultaneously, we investigated the indicators of water quality at 150 places in high incidence regions of esophageal cancer, and the other ones; 2. From the gathered data, we found the concentrations of nitrate nitrogen and ammonia and the other metal components in high incidence regions, which are seriously related with carcinogenesis, are higher than those in other regions two times or more; 3. The significant risk factors in life style were selected by means of comparing life style between cancer patients and healthy persons. As the result, it was indicated that intake of hot food and moldy food is identified as significant risk factors of incidence of esophageal cancer.

研究分野：医療統計学

キーワード：発癌リスク 食道癌 水質 多変量解析 回帰モデル 疫学調査

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食道癌、特に腺癌の罹患率は多くの国で増加の一途をたどっている。たとえば、米国では 2010 年の罹患率は 1975 年のそれに比べて 6 倍高くなった。また、英国やオランダ、中国においても生活環境の変化により食道癌の罹患率は増え続けている。食道癌の原因究明と発症予防策の検討は国際的にも喫緊の課題である。

食道癌発症のリスク因子として生活習慣である飲酒と喫煙が挙げられる。この 2 因子の相互作用により発症リスクがさらに高まることも知られている。これら以外に、生活習慣のリスク要因として、熱いものの食事、熱い紅茶・コーヒーの飲料が食道癌のリスクを有意に高めるという報告がある。また、先天的要因としてはアセトアルデヒド代謝酵素 ALDH2 の欠損、COX-2 の過剰発現がある。

中国では、食道癌発症の多発地域がいくつか存在する。これはその地域特有の環境が影響している可能性が高い。新潟大学と河北医科大学との共同研究により、その原因物質の探索が行われている。

これらの研究成果を踏まえて、本研究では、飲酒、喫煙、食事内容を含む生活習慣、飲料水の水質および遺伝素因のデータ収集を中国河北医科大学第四病院とともに行い、大規模疫学データによる食道癌発症リスク因子の同定を行う。特に、環境要因としての飲料水に含まれる窒素化合物に注目する。これらのリスクの定量的な評価は国際的にも重要なエビデンスとなりうるし、中国ならびに開発途上国での水質改善に資する科学的根拠を得ると期待される。

2. 研究の目的

本研究では次の 2 点を目的とした疫学研究を行う。

(1) 中国河北省の食道癌多発地域とそれ以外の地域において、環境要因、後天的要因の大規模疫学データを収集し、食道癌発症に強く関与する確証的なリスク因子を同定する。

(2) 発癌物質の除去や生活習慣の改善コストと癌発症リスクの低減効果とを考慮した費用対効果分析を行い、中国のみならず国際的な食道癌発症予防策を考える際の科学的根拠とする。

3. 研究の方法

本研究は、中国河北省の食道癌多発地域である邯鄲市と多発地域ではない石家庄市で行なわれる疫学調査によるものである。本研究は新潟大学と河北医科大学との共同研究である。データ収集と解析にかかる研究費は、本科学研究費と中国の科学技術院からの研究費を充当する。

(1) 調査の実施場所

中華人民共和国河北省石家庄市（人口 800 万人）と河北省邯鄲市（人口 300 万人、食道癌多発地域：他地域の約 5 倍の罹患率）を調査対象とする。石家庄市は食道癌の平均的な発症地域であり、北京から新幹線で 1 時間である。邯鄲市は石家庄市から車で 4 時間の所にある。中国全土での胸部悪性腫瘍の拠点病院である河北医科大学第四

病院とその分院である東病院が食道癌検診データを収集する。

(2) 疫学実施計画書の作成

食道癌のリスク因子同定のための疫学調査実施計画書を作成する。

1) 食道癌多発地域と標準的な発生地域における癌検診での聞き取り調査により、住民の基本属性と生活習慣のデータを収集する。また、環境要因と生活習慣に関する詳細なデータを収集する。特に、飲料水に関しては、取水場所（井戸、川、ため池、雨水の別）と検査項目、計測方法を標準化した。

2) 収集すべきデータ項目

症例の基本データ以外に以下のデータの収集が可能かどうかを中国側と検討する。

後天的要因：飲酒（有無、量、期間）、喫煙（有無、量、期間）、経済状況、熱い飲料回数、澱粉摂取量、果物・野菜の摂取量、食事時間、食事量

環境要因：気温、湿度、降雨量、蒸発指数、植生指数、風向・風力、飲料水に含まれるミネラル等（亜鉛、カドミウム、水銀、ヒ素、シアン、硝酸性窒素）、土壌

先天的要因：家族歴、遺伝情報（ALDH2 遺伝子型など。利用可能な場合のみ）

3) 検査方法、データ収集方法

聞き取り調査の調査シート、環境要因データの検査方法などを中国側と詳細に打ち合わせた。聞き取り調査方法はマニュアルを整備してスタッフへの周知徹底を図り標準化した。

4) データ解析方法

リスク因子を同定するために、適切な統計解析手法を河北医科大学の疫学研究者と打ち合わせた。さらに、費用対効果分析をマルコフモデルに基づき行い中長期的な費用に対する健康効果を評価する。

(3) データの収集

1) リスク因子解析のための後天的要因、環境要因、先天的要因の収集

中国河北省の2つの地域を疫学調査の対象とした。ひとつは邯鄲市周辺で多発地域である磁県と涉県を調査対象とした。癌検診やアンケート調査は涉県癌センター研究所で統括して行なった。もうひとつの石家庄市は標準地域（食道癌が多発していない地域）であり、河北医科大学病院が癌検診ならびにアンケート調査を行なった。石家庄市の食道癌患者データと健常者のデータは、河北医科大学病院の診療記録と患者からの聞き取り調査、ならびに、住民の健診データと聞き取り調査から収集した。収集したデータは、新潟大学医療情報部内のパソコンにも入力し精度管理等が行われた。

(2) 計測精度の高い水質データの収集

邯鄲市と石家庄市の飲料水（井戸、ため池、雨水）の水質を500箇所について調査した。取水や計測状況を視察して、データの収集方法に問題がないかを検討した。

(3) データ入力と日本語への翻訳

収集したデータをエクセルファイルに入力する。その際、中国語の用語を日本語に翻訳し、新潟大学でも統計解析が出来るようにする。翻訳は医療情報部で博士号を取得した Zhang N が行う。

(4) 食道癌リスク因子の同定、水質の食道癌発症への影響度分析および医療経済学的な分析

1) リスク因子の同定

後天的要因、環境要因、先天的要因のすべての項目について、条件付きロジスティック回帰分析を行った。回帰モデルは適合度に注視しながら投入因子、変数変換、モデル構造を考慮した。

2) 水質の食道癌発症への影響度分析

中国の飲料水は、上水設備が未完である場合が多く、ため池の水を煮沸して用いることが多い。これらの水質と食道がん発症の関係を統計学的な解析に推測する手法を中国側と打ち合わせた。

3) 医療経済学的な分析

飲料水の取水方法の改善や生活習慣の改善に対する啓発活動のコストが将来的にどの程度疾患の発症を抑制し医療費を削減できるか、今回の中国でのデータに基づき新しいコスト分析の疫学・統計学的な分析方法を検討する。シミュレーション研究とそのためのアルゴリズムの開発、プログラミングが必要となる。

4 . 研究成果

申請者らは、2008年から中国河北省河北医科大学と新潟大学の共同研究プロジェクトとして、食道癌発症に関するリスク因子同定のためのパイロット的な疫学研究を展開してきており、英文論文5編、中国語論文1編の研究成果を収めた。これらの研究成果により、以下に示す生活習慣や環境要因に関するリスク因子が抽出された。

(a) 扁平上皮癌と腺癌を合わせた835例の食道癌患者と同数の健常者のケースコントロール研究の結果、喫煙期間と生涯飲酒量が食道癌の強力なリスク因子である [Exp Ther Med, 991-7, 2010]。

(b) 食道腺癌患者98例と健常者294例のケースコントロール研究の解析結果によると、腺癌では喫煙よりも飲酒の影響が有意に強い [Tohoku J Exp Med, 21-7, 2011]。

(d) 地理情報システムによる集積性の解析により、中国の食道癌発症には地理的特性が顕著に認められ、多発地域とそうでない地域に明確に区分される [Asian Pacific J Can Prev, 193-8, 2011]。

(e) 多発地域における食道扁平上皮癌の発症には、飲料水に含まれる窒素化合物が深くかかわっている可能性がある [Tohoku J Exp Med, 11-7, 2012]。

今回の研究では、研究成果として次のことが得られた； 食道癌多発地域である河北省涉県に研究期間中6回訪れ、涉県のがんセンターにおいて住民健診データ収集を共同で行った。癌患者と健常者合わせて40,000人の属性、生活習慣、環境に関するデータを収集した。同時に当初の目的である水質（主に、硝酸塩、亜硝酸塩、アンモニア）に関する調査も150か所で行った； 本研究に関連した一連の水質調査にもとづき、飲料水（雨水の貯水池など）における硝酸塩とアンモニアの混入が非多発地帯に比べて2倍以上高いことがわかった。発癌リスク因子の特定は本研究目的のひとつであり、環境要因である水質における発症リスク因子の同定は研大きな意義を持つ。また、このエビデンスの創出により、上水道整備を河北省政府に嘆願して2か所の農村で地下100m以下の地下水くみ上げ方式の上水道整備を実現した； 食道癌患者と健常者との生活習慣との比較により、生活習慣での発症リスク因子の特定を行った。その結果、食道がん多発地域では、熱い食べ物、カビの食品（アフラトキシン）の摂取などが同定された。さらには、喫煙と飲酒の相乗効果について多変量回帰モデルにより、その影響の程度を明らかにした。

河北省政府から本研究業績に対して「燕趙賞」が贈られた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Wen D, Zhang L, Wang X, Wen X, Yang Y, Chen Y, Wang G, Akazawa K, Wang S, Shan B
Heterogeneity in esophageal and gastric cardia precursor progression during six-year endoscopic surveillance after population-based screening in a Chinese high-risk region. Thoracic Cancer, 8(4) 328-336, 2018

〔学会発表〕(計 1 件)

1. Kohei Akazawa
Recent trend of incidence and survival rates in Japanese patients with gastric cancer
12th Heibei cancer medical meeting, 2018

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年 :

国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：石川 卓

ローマ字氏名：Takashi Ishikawa

所属研究機関名：新潟大学

部局名：医療情報部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：70586940

(2)研究協力者

研究協力者氏名：若井 俊文

ローマ字氏名：Toshifumi Wakai

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。