

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22406021

研究課題名（和文） 食道がん発症リスク因子を確証的に同定するための中国疫学調査の実施

研究課題名（英文） Epidemiological study for identifying risk factors of esophageal adenocarcinoma in north China.

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

研究成果の概要（和文）：

目的：

中国河北省での食道扁平上皮癌および食道腺癌患者における飲酒、喫煙、食習慣及び癌家族歴のリスクの大きさを推定する。

結果：

腺癌の結果を述べる。単因子解析の結果、飲酒と喫煙の期間が長くなるとともに腺癌発症のオッズ比が単調に高くなることが示された。一方、飲酒と喫煙の量に関しては、必ずして単調増加の傾向認められなかった。食習慣と家族歴は食道腺癌の発症に有意な影響を与えているとは言えないことが示された。

研究成果の概要（英文）：

Purpose : A matched case-control study to clarify the risk factors of alcohol and tobacco intake on the development of esophageal adenocarcinoma was collected in Hebei Province of China. Multivariate conditional logistic regression analysis indicated that only alcohol consumption was a significant risk factor for esophageal adenocarcinoma. Additional analysis of the combination of amount and duration of alcohol consumption indicated that heavy drinkers (> 30 ml/day) had significantly higher ORs, irrespective of the duration of alcohol consumption. In conclusion, heavy alcohol consumption increases the risk for esophageal adenocarcinoma independent of the duration of such consumption.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011 年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2012 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
年度			
年度			
総計	8,000,000	2,400,000	10,400,000

研究分野：医歯薬学A

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学、国際保健学、健康管理、保健医療行政、地域保健、集団検診、医療情報学

1. 研究開始当初の背景

食道がんは、近年、世界的に見て癌関連死の中でも上位にランクされる。WHO の統計によると、西暦 2000 年には世界中で 226,000 人の男性が食道がんで死亡している。この死亡者数は、肺癌、胃癌、肝臓癌、大腸がんについて第 5 位となっている。女性についても、同年には 110,000 人が死亡しており、乳癌、肺癌、胃癌などに続いて第 7 位の死亡者数である [WHO, <http://www.who.int/en/>]。食道がんは、このように死亡者数が多いだけでなく、罹患率も年々増加の一途をたどっている。特に、欧米ではこの傾向が顕著であり、米国では 2007 年時点で罹患率、死亡率ともに、30 年前に比べて 15~20% 増加したと推定されている [Gallus, S. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, pp2-3, 2007]。

我が国のがん罹患率は、2015 年には、新患者数が男 554,000 人、女 336,000 人に増大すると推測される。その要因の一つとして、日本人の食生活の欧米化が考えられる。その中でも特に、食道がんの罹患率は欧米より高く、組織型ではほとんど扁平上皮がんという疫学的特徴を持つ。食道がん発症の最大の危険因子は飲酒と喫煙である。また、この 2 因子の相互作用により相乗的に発症リスクを高めることも知られている。タバコ煙には多くの発癌物質が含まれており、アルコールに溶解すると食道粘膜を損傷しやすくなる。アセトアルデヒド代謝酵素 ALDH2 の欠損、COX-2 の過剰発現、熱い紅茶・コーヒーが食道がんのリスクを有意に高めるという報告もある [谷口博昭, 医学のあゆみ, pp. 967-971, 2002 年]。一方、リスク低下因子としては、野菜・果物の摂取、可能性があるものとして大量のビタミン C・カロテノイドの摂取が報告されている。癌予防と食事についての研究は、動物実験や小規模な研究、症例対象研究が中心であったが、最近ではヒトでの大規模無作為割付け研究が進められるようになり、新事実が明らかになってきている。

中国では飲酒率(21%)、喫煙率(合計 24%、男性 50.2%、女性 2.8%)が日本や欧米各国に比べて低く、全人口における食道がんの罹患率(0.3~115.1 人/10 万人)も高いとは言えない。しかしながら、中国のある地域では食道がんの罹患率が他の地域に比べて極めて高い地域がある。これらの多発地域での危険因子として、栄養素の不足や Human papillomavirus 感染、食道アカラシア、腐食性食道炎なども危険因子とされているが、確証的な結果は得られていない。また、中華人民共和国リンシャン地方は食道癌の発生頻度が高い地域として有名であるが、ここで

はレチノール、リボフラビン、 α -カロチン、 β -カロチン、 α -トコフェロール、アスコルビン酸塩、亜鉛などの栄養素の欠乏および N-ニトロソ化合物などの発癌物質の曝露との関連が示唆されている。

2. 研究の目的

中国における食道がん多発地域とそれ以外の標準的な地域での環境要因、後天的要因、先天的要因のデータを洗練された疫学デザインに基づき収集すること、これらサンプル数の大きい集団のデータを精密に統計解析して確証的なリスク因子を同定することが本研究の目的である。これらの研究成果は、日本、欧米、世界中の食道がんの発症リスクの解明につながり、食道がん発症予防の一助になることが期待される。

3. 研究の方法

3-1. 生活習慣、食事、教育歴などの後天的要因、家族歴、遺伝情報などの先天的要因、気候、飲料水、土壌などの環境要因にどのような差異があるのかを、吟味された疫学デザインに基づき解明した。

リスク因子の候補因子は、飲酒と喫煙の 1 日量、期間、量と期間の相乗効果、そして食習慣及び家族歴の 8 因子である。量と期間を 4 つのカテゴリーに分け、非喫煙と非飲酒を参照カテゴリーとするダミー変数に変換した。食習慣は普通の食習慣、熱いもの嗜好、早く食べる傾向、熱いものを早く食べる傾向及び繊維質食品の嗜好五つに分けた。また、家族歴は「なし」と「あり」に分けた。

3-2. 食道がんのリスク因子の同定とリスクの大きさを正確に推定する。正確な推定を行うために次の研究デザインを採用した。

食道腺癌患者群(疾患群)と健常群で年齢と性別をマッチさせた症例対照研究である。疾患群は、中国河北医科大学第四医院において、2002 年から 2006 年までの間に食道腺癌で入院した 98 名である。また、対照群は中国河北省の健常者 3,076 名である。疾患群と対照群を年齢と性別で 1:3 でマッチングして、98 組のペアを作った。

変数増加法による条件つきロジスティック回帰分析により、オッズ比(OR:Odds Ratio)と 95%信頼区間を推定した。ソフトウェアは SAS Ver. 9.1 を使用した。

3-3. 食道がん発症のリスク因子のうち、予防医学的にコントロール可能な因子を抽出

し、発症の確率を減少させるための食道がん予防プログラムを開発した。

3-4. 地理情報システムを活用することにより、河北省の食道がん発症患者の分布を空間的に把握し、疾患の集積性を統計的に分析した。

対象は、2010年1月1日から12月31日まで一年間渉県内51村から食道扁平上皮癌発病した患者661名と同じ地域から54,055名の非患者で、各村々の発病率を計算した。飲料水について、同じ地域の86水源から一年間に二回、渇水期(三月)、雨季(九月)に飲料水のサンプルを抽出した。そのサンプルは24時間以内、三種窒素化合物の含有量を測定した。二回に測定した三種窒素化合物の含有量と平均値を地理情報分析ソフトでホットスポット分析し、三つの化学物質の空間分布に関する電子地図を作成した。リスク因子の候補としては、硝酸窒素、亜硝酸態窒素およびアンモニア態窒素の含有量と居住地の海拔である。ロジスティック回帰分析により、オッズ比(OR: Odds Ratio)と95%信頼空間を推定した。地理情報空間分析はArcGIS Ver.9.1.3を使用し、ロジスティック回帰分析はソフトウェアR Ver.2.13.1を使用した。

4. 研究成果

これまでに、本科学研究費助成金により英文論文4編をまとめることができた。この中で特筆すべき結果として、食道腺癌のリスク因子解析と食道癌発症の集積性について以下にまとめる。

4-1. 食道腺癌発症に関与するリスク因子の解析結果

中国河北省の食道腺癌患者と年齢と性別が同じ健康人のデータを収集し、飲酒、喫煙、食習慣及び癌家族歴のリスクの大きさを推定した。特に、飲酒、喫煙の暴露強度や暴露期間の食道腺癌の発症に与える影響も評価した。結果は以下のとおりである。

本研究の疾患群と対照群の人口統計学の特徴として、54歳以下ペアは疾患群34ペア、55歳から64歳までのペアは疾患群64ペアであった。対照群に比較し、疾患群では大量飲酒の割合が高く、喫煙者の比率もやや高かった。

条件つきロジスティック回帰分析に単因子を投入して腺癌発症への影響度を評価した。飲酒と喫煙期間については、期間が長くなるとともに腺癌発症のオッズ比が単調に高くなることが示された。一方、飲酒と喫煙の量に関しては、必ずして単調増加の傾向認められなかった。また、飲酒の1日量が30mlを越えると、オッズ比は30ml未満の1.87から10.58と著しく上昇した($P < 0.001$)。食習慣では、普通の食習慣に対して「熱いもの

嗜好」、「早く食べる傾向」などのオッズ比は有意な上昇は認められなかった。家族歴も「なし」に対する「あり」のORに有意な上昇はなかった。

条件つき多重ロジスティック回帰分析の結果、喫煙、飲酒とそれらの相互作用の回帰係数はそれぞれ1.28、0.72、0.07($P = 0.04$ 、0.11、0.92)と推定され、飲酒のみが有意なリスク因子として抽出された。飲酒と喫煙の相互作用は有意でないことが示された。また、飲酒の期間と量の相互作用について条件つき単変量ロジスティック回帰分析をしたところ、非飲酒者に比べて、毎日の飲酒量が30ml以上の場合有意に高いオッズ比を示した(< 16 yrのOR=5.45; $16-25$ yrのOR=9.07; > 25 yr:のOR=24.56)が、低量飲酒のオッズ比は5よりも低く、最小のオッズ比は1.24と推定された。

以上の結果の考察は次のようにまとめられる。

原発性食道腺癌は以前稀な病気で、食道癌総数の10%しか占めていなかった。しかし、ここ数十年間で食道腺癌の発症率は急速に上昇しつつある。その原因はまだ不明確だが、最近の研究で食道腺癌とBarrettの食道癌は年齢分布、性別比率、種族、臨床表現、病理特徴が著しく似ている。このことはこの二つの疾病が共通のリスク因子を持っていると考えられる。たとえば、胃食道の逆流、飲酒、喫煙などである。本研究では、飲酒は食道腺癌のリスク因子で毎日の大量の飲酒が、食道腺癌の発症リスクを著しく高めることを明確に立証した。また、食道扁平上皮癌とは異なり、食道腺癌患者での喫煙は統計的に有意なリスク因子とは言えないことを示した。いくつかの文献では、飲酒と喫煙の相互作用が食道癌のリスクに対して相乗的な効果を持つとしている。本研究は、飲酒と喫煙の相乗効果は中国での腺癌では有意なリスク因子としないことを示した。

条件つきロジスティック回帰分析により、飲酒期間と量の相互作用は食道腺癌発症の最も重要なリスク因子として関与していた。大量飲酒、特に毎日30ml以上飲む人は食道腺癌にかかるリスク高く、飲酒しない人の5倍から24倍であった。

食道腺癌発症リスクに関する研究のまとめは以下のとおりである。

飲酒、特に大量飲酒は食道腺癌発症のリスクを高める。食道癌発症のリスクを評価するための指標としては飲酒の期間と量の相乗効果を用いる方が適切であることが示された。公衆衛生の視点から、本研究の発見は大量飲酒が食道腺癌に高いリスクをもたらす、特に調査された人口総人数の14.8%を占める毎日30ml以上飲酒している人の発症リスクが高いことを示唆された。

4-2. 中国 陝西における飲料水の含有窒素化合物と食道扁平上皮癌の発生率の関係について

中国北部地域で発生する食道癌の主な組織型として扁平上皮癌があげられ、特に中国の陝西は発症率が高い地域の一つである。また、そのリスク因子として生活習慣、遺伝子因子、環境要素があげられ、現地の飲料水の含有窒素化合物（硝酸窒素、亜硝酸態窒素およびアンモニア態窒素）は食道扁平上皮癌の重要なリスク因子として考察される。本研究は、陝西における食道扁平上皮癌について飲料水の含有窒素化合物によるリスクとの関連性を正しく推定することにより、適切な環境整備と食道扁平上皮癌の減少が可能となる。

そこで、本研究では、陝西で同じ地域に住む食道扁平上皮癌患者と非患者の数値を収集し、各個村別の飲用水中、三種の窒素化合物の含有量を調査した。本調査の目的は、硝酸窒素、亜硝酸態窒素およびアンモニア態窒素、居住地の海拔におけるリスク、また特に高濃度窒素化合物の研究地域での地理集中パターンを推定する。

得られた結果は以下のとおりである。

本研究の食道扁平上皮癌の1：発症率の地理分布として、陝西の南部と西南部は食道扁平上皮癌高発症地域であった。また北部の発症率は低いと明らかである。ホットスポット分析の結果としては、高い硝酸窒素含有量があった地域は南部と西南部で北部は低かった。亜硝酸態窒素の結果では、小さい地理集中パターンが西北に発見した。南部と西南部は有意なパターンがない。アンモニア態窒素の含有量として高いのは北部、有意な低い地理分布パターンは南部であった。2：スピアマン相関分析について、三種窒素化合物と居住地の海拔を投入して食道扁平上皮癌発症への相関程度を判断した。硝酸窒素は有意な正相関が示された($P=0.01$)。また居住地の海拔については有意な負相関が判明した($P<0.001$)。3：ロジスティック回帰分析の結果、窒素化合物と居住地の海拔の回帰係数はそれぞれ3.84、-1.24、-1.09、-0.19($P=0.01$ 、0.17、0.21、0.83)と推定された。硝酸窒素が高いオッズ比を示した($OR=46.29$)。亜硝酸態窒素、アンモニア態窒素と海拔は、今回の研究の有意なリスク因子がないことが判明された。

本研究の考察を以下に示す。食道扁平上皮癌は中国北部地域で主な食道癌であり、組織型全体では90%を占めていた。食道癌研究を実施する際のリスク因子として、喫煙、飲酒、熱い飲食など生活習慣、生活水準、疾患に関する知識不足などの社会因子、遺伝因子等があげられ、また環境因子は研究に必要である。

本研究では、ロジスティック回帰分析の場合、硝酸窒素が食道扁平上皮癌の発症に関して一つの有意なリスク因子として証明した。ホットスポット空間分析からは、高濃度の硝酸窒素が高い地域と食道扁平上皮癌の高発症地域が同地域であることを発見した。

この結果、陝西では、高い濃度の硝酸窒素は食道扁平上皮癌の発症の主なリスク因子である。このような飲料水を毎日摂取することは、食道扁平上皮癌の発症リスクを著しく高めている状況である。その現実に対して、現地の政府機関は必要な水浄化方法を取り入れ、将来高発症地域の環境改善に取り組むことを期待する。

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5件)

1. Kumagai N, Akazawa K, Wakai T et al. Heavy alcohol intake is a risk factor for esophageal squamous cell carcinoma among middle-aged Chinese men : a case-control study and simulation.

Molecular and Clinical Oncology 2013 (in press) 査読有

2. Zhang N, Yu C, Wen D, Chen J, Ling Y, Terajima K, Akazawa K, Shan B, Wang S. Association of nitrogen compounds in drinking water with incidence of esophageal squamous cell carcinoma in Shexian, China.

Tohoku J Exp Med 2012; 226(1): 11-17. DOI: 10.1620/tjem.226.11 査読有

3. Chen J, Zhang N, Ling Y, Wakai T, He Y, Wei L, Wang S, Akazawa K.

Alcohol consumption as a risk factor for esophageal adenocarcinoma in North China. Tohoku J Exp Med 2011; 224(1): 21-27.

DOI: 10.1620/tjem.224.21 査読有

4. Zhang N, Wen D, Shan B, Wang S, Zhang L, Wei L, Zou W, Kitsu K, Akazawa K.

Clustering and Geographic Variation of Upper Gastrointestinal Cancers in a High-risk Region of Esophageal Cancer in Northern China.

Asian Pac J Cancer Prev 2011; 12(1): 193-198.

http://www.apocpcontrol.org/page/apjcp_issues_view.php?pno=1558&gubun=p&s_search=&s_paper_vol=12&s_number33=1 査読有

5. Chen J, Zhang N, Wakai T, Wei L, He Y, Kumagai N, Kitsu K, Wang S, Akazawa K. Effect of the interaction between the amount and duration of alcohol consumption and tobacco smoking on the risk of esophageal cancer: A case-control study. *Experimental and therapeutic medicine* 2010; 1(6): 991-997.
DOI: 10.3892/etm.2010.152 査読有

〔学会発表〕(計1件)

1. 陳君
発癌リスク因子探索のための症例対象研究
とその統計学的な性質の解明
第29回医療情報学連合大会
2009年11月22日 広島国際会議場

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

寺島 健史 (TERAJIMA KENSHI)
新潟大学・医歯学総合病院・准教授
研究者番号：00377160

若井 俊文 (WAKAI TOSHIFUMI)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：50372470

(3) 連携研究者