

喫煙とピロリ菌感染が胃がん発がんにおよぼす影響の 疫学的研究

三上 春夫*

目 的

胃がんと喫煙習慣のリスクに関する過去の調査研究によれば、弱いながら有意の関連を認めるとする研究報告が多い¹⁾⁻³⁾。しかし現在有力な胃がんの危険因子と考えられているピロリ菌 *Helicobacter pylori* (HP) 感染とその経過である萎縮性胃炎を考慮した研究が少ないことから、胃がんに対する喫煙のリスクについては一定の結論を得るに至っていないのが現状である⁴⁾⁵⁾。

千葉県がんセンター疫学研究部では 2001 年度より千葉県広域 HP 調査を継続してきた。2005 年度実施分を含めて 12,525 名のコーホート集団について、主として、千葉県がん登録資料との照合により胃がん罹患を追跡しており、2005 年末までにコーホートから 48 名の胃がん患者を把握した。本研究は、胃がん罹患をエンドポイントとし、HP 感染因子、すなわち、HP 抗体およびペプシノーゲン I・II (PG I・PG II)、と生活習慣・水環境に関する多変量解析を用いて、HP による胃がん発症における喫煙習慣の果たす役割を明らかにすることを目的とする。

方 法

2001 年 4 月の調査開始以来、千葉県内 8 市町が実施する住民基本検診の受診者で本調査に同意の得られた住民を対象とする。2005 年末現在までの調査対象者の性年齢構成を表-1 に示す。男性 3,674 名 (平均 60.78 歳、SD 12.30 歳)、女性 8,851 名 (平均 55.71 歳、SD 12.61 歳)、計 12,525 名 (平均 57.19 歳、SD 12.61 歳) の

集団となっている。また、胃がん罹患患者 48 名の罹患時年齢は平均 66.58 歳、SD 11.19 歳となっている。なお、本コーホートは毎年調査対象者を加えていく動的コーホートであり、年齢はいずれも調査時年齢を集計している。

調査は、事前に検診対象者に説明文書を配布し、検診会場で文書による同意を得た住民について問診票による調査を実施した。検診機関に依頼して得た血液検査の残り血清を用いて HP 抗体価と PG I・PG II を測定した。測定には和光純薬の試薬キット「スフィアライト」を用いた。厚生労働省三木班のペプシノーゲン法判定基準により、PG I 70 ng/ml 未満かつ PG I /PG II 比 3.0 未満を異常と判定した。血清ペプシノーゲンは胃粘膜からの逸脱酵素で、胃粘膜の体積を反映し、老化および HP 感染による萎縮性胃炎の進行とともに低下傾向を示す。経過中、炎症性に血中に流出し上昇する時期があるが、PG I /PG II 比はこの時期にも低下する。

問診票は、既往歴、家族歴、喫煙歴、飲酒歴、消化器症状の有無、食事習慣 (緑黄色野菜、緑茶、生ものの摂取頻度を含む)、上水 (飲用水) と下水の状況等に関する自記式のアンケートである。測定結果は他の検診結果とともに市町村を通じて個人通知した。また 2001 年 11 月より HP の除菌治療への保険適用がなされたため、検診後に会場を設定して事後指導を行った。

2002 年度より検診受診者の追跡調査を開始した。追跡は 2002 年度のみ市町村保健担当部局に依頼して前年の胃がん検診受診者名簿との照合を行い、精密検診の結果把握を行ったが、市町村の精密検診においては疑診にとどまったま

* 千葉県がんセンター疫学研究部

表-1 調査対象者と胃がん罹患者の性年齢階級別分布（2005 年末）

年齢階級	男	女	総計	胃がん罹患数
15	15	17	32	
20	16	56	72	
25	23	109	132	
30	40	198	238	
35	70	385	455	1
40	181	904	1085	1
45	306	1092	1398	2
50	472	1509	1981	2
55	434	1320	1754	6
60	572	926	1498	7
65	581	986	1567	9
70	518	728	1246	7
75	300	442	742	8
80	108	142	250	4
85	26	36	62	1
90	12	1	13	
総計	3674	8851	12525	48
平均	60.78	55.71	57.19	66.58
SD	12.3	12.43	12.61	11.19

ま確定診断に至らぬ症例が多くみられた。そこで、2003 年度以降は、基本的に千葉県がん登録との照合を行い、胃がんの罹患を把握することとした。

結果の解析には、Cox の比例ハザードモデルによる回帰分析を用いて、胃がん罹患をエンドポイントとし、各リスク要因について性別、年齢、飲酒の有無、喫煙の有無、HP 感染因子（HP 抗体）を調整して、リスク評価を行った。統計計算には SPSS 11.0J の生存分析-Cox 回帰分析機能を使用した。

結果と考察

2004 年末時点で、48 症例の胃がん患者が把握された。生活習慣と水環境のリスクを表-2 と表-3 に示した。高い相関を有する HP 判定と PG 判

定のリスクは個別に計算した。また既往歴、家族歴、受動喫煙を含む喫煙習慣、生ものの摂食頻度等のリスクは、HP 感染因子に HP 抗体の陽性を用いた解析結果を表-4 に示した。

上記のデータセットにおいて、性・年齢・飲酒・喫煙のみ調整した Mantel-Haenszel 法により、喫煙は HP 感染に対して 1.24 倍（95% CI 1.07-1.43）の弱いながら有意のリスクを認める。また PG 異常（萎縮性胃炎）に対する HP 感染のリスクは 6.15 倍、胃がん発症に対する PG 異常（萎縮性胃炎）のリスクは 8.90 倍と高い関連を示すことから、胃がんに対する喫煙の弱いリスクに HP の慢性感染とその経過である萎縮性胃炎が関与していることが考えられる。

そこで比例ハザードモデルを用いた Cox の回帰分析を行うと、喫煙習慣の胃がんに対する有

表-2 各種要因のリスクと 95% 信頼区間 (ピロリ菌感染因子に HP 判定を使用)

使用 Case 22 罹患	対象 6134	β	SE	p	Exp(β)	Exp(β) の 95.0% CI	
						lower	upper
男：女	1999	1.541	0.555	0.005	4.669 *	1.573	13.852
年齢	-	0.033	0.024	0.168	1.034	0.986	1.083
飲酒あり	2262	-0.014	0.506	0.978	0.986	0.366	2.658
HP 判定陽性	3416	1.107	0.555	0.046	3.025 *	1.02	8.972
緑茶 5 杯以上	3095	-1.08	0.517	0.037	0.34 *	0.123	0.935
他癌既往あり	135	1.584	0.76	0.037	4.875 *	1.099	21.614
喫煙あり	1226	-0.262	0.527	0.619	0.769	0.274	2.161
塩味好み	4704	0.123	0.487	0.801	1.131	0.435	2.94
野菜毎日	5331	-0.229	0.641	0.721	0.795	0.227	2.793
不規則食事	891	-1.134	1.042	0.277	0.322	0.042	2.482
いつもイライラ	417	0.438	0.761	0.565	1.549	0.349	6.886
心配事あり	628	0.766	0.637	0.229	2.151	0.617	7.491
不眠あり	483	0.061	0.755	0.935	1.063	0.242	4.674
現在も井戸	991	0.326	0.517	0.528	1.385	0.503	3.814
現在も汲取	1419	0.188	0.483	0.697	1.207	0.468	3.112

*p < 0.05 で有意

表-3 各種要因のリスクと 95% 信頼区間 (ピロリ菌感染因子に PG 判定を使用)

使用 Case 22 罹患	n 6134	β	SE	p	Exp(β)	Exp(β) の 95.0% CI	
						lower	upper
男：女	1999	1.459	0.555	0.009	4.3 *	1.449	12.76
年齢	-	0.019	0.025	0.444	1.019	0.971	1.07
飲酒あり	2262	0.018	0.495	0.97	1.019	0.386	2.69
PG 判定異常	2302	2.566	0.747	0.001	13.018 *	3.011	56.287
緑茶 5 杯以上	3095	-1.071	0.518	0.039	0.343 *	0.124	0.945
他癌既往あり	135	1.503	0.769	0.051	4.495	0.995	20.308
喫煙あり	1226	-0.177	0.524	0.735	0.838	0.3	2.338
塩味好み	4704	0.064	0.49	0.895	1.067	0.408	2.787
野菜毎日	5331	-0.231	0.644	0.72	0.794	0.224	2.806
不規則食事	891	-1.109	1.042	0.287	0.33	0.043	2.543
いつもイライラ	417	0.441	0.765	0.565	1.554	0.347	6.954
心配事あり	628	0.77	0.641	0.229	2.16	0.615	7.581
不眠あり	483	0.048	0.768	0.95	1.049	0.233	4.724
現在も井戸	991	0.223	0.519	0.667	1.25	0.452	3.458
現在も汲取	1419	0.182	0.484	0.706	1.2	0.465	3.099

*p < 0.05 で有意

表-4 各種要因のリスクと 95% 信頼区間（ピロリ菌感染因子に HP 抗体陽性を使用）

項目	リスク	基準	集計症 例数	集計胃 ん症例数	リスク該 当胃がん 症例数	β	SE	p	Exp(β)	Exp(β) 95%CI	Lower	Upper
性別	男	女	8695	40	32	1.399	0.423	0.001	4.049*	1.766	9.286	
年齢	—	—	8695	40	—	0.07	0.017	0	1.072*	1.038	1.108	
他がん既往	あり	なし	8695	40	3	1.25	0.601	0.038	3.491*	1.075	11.34	
胃潰瘍既往	あり	なし	8695	40	4	0.101	0.533	0.85	1.106	0.389	3.145	
十二指腸潰瘍既往	あり	なし	8695	40	1	0.644	1.015	0.526	1.904	0.261	13.91	
胃炎既往	あり	なし	8695	40	5	-0.815	0.48	0.09	0.443	0.173	1.135	
胆石既往	あり	なし	8695	40	1	-0.363	1.013	0.72	0.696	0.095	5.068	
胆道疾患既往	あり	なし	8695	40	1	0.599	1.013	0.554	1.821	0.25	13.46	
胃がん家族歴	あり	なし	8695	40	12	0.522	0.355	0.141	1.685	0.841	3.377	
他がん家族歴	あり	なし	8695	40	11	0.047	0.396	0.906	1.048	0.482	2.279	
胃潰瘍家族歴	あり	なし	8695	40	2	-0.349	1.014	0.731	0.705	0.097	5.144	
飲酒	あり	なし	8695	40	21	-0.044	0.368	0.904	0.957	0.465	1.958	
飲酒指数	—	—	8182	32	13	-0.008	0.01	0.411	0.992	0.973	1.011	
飲酒指数	30未満	0	1616		9	0.041	0.438	0.926	1.041	0.441	2.458	
	30-89	0	1032		3	-1.051	0.658	0.11	0.349	0.096	1.269	
	90以上	0	122		1	0.086	1.055	0.935	1.089	0.138	8.608	
喫煙	あり	なし	8695	40	14	0.19	0.365	0.603	1.209	0.591	2.475	
Pack-year	—	—	8501	34	13	0.006	0.008	0.446	1.006	0.99	1.023	
Pack-year 指数	10未満	0	211		2	1.481	0.762	0.052	4.396	0.987	19.59	
	30-39	0	317		1	-0.477	1.054	0.651	0.621	0.079	4.895	
	40-49	0	328		5	1.015	0.552	0.066	2.76	0.935	8.15	
	50以上	0	552		5	0.248	0.559	0.657	1.281	0.429	3.831	
本数	—	—	1709	34	13	0	0.033	0.996	1	0.937	1.066	
本数区分	10-19	0	547		8	0.947	0.473	0.045	2.579*	1.02	6.517	
	20-39	0	876		4	-0.143	0.605	0.813	0.867	0.265	2.837	
	40以上	0	134		1	0.501	1.065	0.638	1.65	0.205	13.29	
父親の喫煙	あり	なし	2715	7	5	-0.996	0.772	0.197	0.369	0.081	1.678	
母親の喫煙	あり	なし	2604	7	1	-1.309	1.087	0.229	0.27	0.032	2.277	
両親いずれか喫煙	あり	なし	2797	7	5	-0.96	0.773	0.214	0.383	0.084	1.742	
胃痛	あり	なし	2008	6	3	1.532	0.882	0.082	4.626	0.821	26.06	
	1-2回/週	なし	171		3	1.905	0.884	0.031	6.723*	1.189	38	
緑茶飲量区分	3杯 \geq	3杯<	8174	38	34	-1.137	0.606	0.061	0.321	0.098	1.052	
(一日あたり)	6杯 \geq	6杯<	8174	38	22	-0.677	0.331	0.041	0.508*	0.265	0.972	
生ものを食べる頻度	めったに 食べない	毎日	625	6	2	-1.919	1.257	0.127	0.147	0.012	1.723	
	1-2回/週	毎日	1143	6	4	-2.544	1.18	0.031	0.079*	0.008	0.794	
飲料水	井戸	水道	8673	40	12	0.255	0.366	0.487	1.29	0.63	2.642	
下水	くみ取り	浄化槽	8655	40	11	0.119	0.367	0.747	1.126	0.549	2.31	

いずれも性、年齢、喫煙、飲酒、ピロリ菌感染因子を調整した。

*p < 0.05 で有意

意のリスクが消失することから、喫煙の胃がんに対するリスクは直接的なものではなく、HP 感染を介する間接的なものと考えられた。胃がん予防を目的とした HP の除菌治療の有用性が期待される。

その他の Cox 比例ハザードモデルによる解析結果として、性差については男性が女性に比して 4.7 倍のリスクであった。HP 感染のリスクとしては、HP 抗体陽性者は陰性者に対して 3.0 倍、ペプシノーゲン法異常者（萎縮性胃炎の有病者）は正常者に対して 13.0 倍のリスクが得られた。

胃がん発症の重要なリスクとされる塩分摂取については有意のリスクが得られなかった。今回調査では、全体の 75% 以上が濃い味付けを好むと回答しており、これが家庭の味付けのベースとなっていることが推測されることから、統計的な差を示すことができなかつたものと考えられた。

既往歴では、本人の胃がん以外の他がん罹患歴に有意のリスクを認めたが、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃炎・胆石・膵炎を含む胆道系疾患の既往はいずれも関連がなかった。胆道系には、HP と近縁の *Helicobacter hepatica* がみられるとの記載があるが、疾患との関連は現在のところ不明である。家族歴も胃がん、その他のがん、胃潰瘍の既往いずれも関連を認めなかった。

飲酒については、飲酒の有無、飲酒指数（アルコールを合数に換算し、月あたりの飲酒日数を乗じたもの）で評価したが、いずれも胃がん罹患との関連を認めなかった。

喫煙の胃がんに対するリスクは、直接的なものではなく、HP 感染を介する間接的なものと考えられる。胃がん予防を目的とした HP の除菌治療の有用性が期待される。個別の因子として、喫煙の有無、累積的喫煙量である pack-year、1 日当たりの喫煙本数について評価を行った。多くの項目が有意の関連を認めなかった中で、1 日喫煙本数 10-19 本の区分のみ 2.58 倍の有意の関連を認めた。しかし dose-response は認めず、現時点では十分な評価はできない。

受動喫煙について両親の喫煙を検討したところ、父の喫煙、母の喫煙、および両親いずれかの喫煙について集計した結果、有意の関連を認めない。

腹部症状について、上腹部痛や胃のもたれの症状の頻度を問うたところ、週に 1-2 回症状を有するもので、6.72 倍の有意のリスクを得た。継続的に腹部不定愁訴を持つものについては、HP 感染を疑って精査をすべきと考えられる。

その他の生活習慣として、本調査では緑茶の飲用に予防的効果を見いだしてきた。1 日 3 杯の緑茶飲用では有意とならないものの胃がんを抑制する傾向を認め、1 日 6 杯以上の飲用では 0.51 倍の有意の抑制効果を認めた。このような緑茶の飲用は概ね成人してからの習慣であることから、緑茶は成人における HP の持続的感染による萎縮性胃炎を抑制し、胃がん発症を予防すると考えられる。

HP 感染の経路として、水系感染が有力視されているが、本調査では刺身や貝類等の生ものの摂取頻度を調査したところ、毎日これらを食べるものに比べて、めったに食べないもので胃がん罹患の抑制傾向があり、週 1-2 回しか食べないものでは 0.08 倍と顕著な抑制効果を示した。本感染症が日本人の食文化の特徴である海鮮食品の生での食事と深く結びついている結果を示している。

なお飲料水と下水についてはいずれも現在、井戸水やくみ取りの状態で特段のリスクを示していない。HP の感染経路についてはさらに検討をする余地があるものと考えられた。

文 献

- 1) Inoue M et al. Life-style and subsite of gastric cancer - joint effect of smoking and drinking habits. *Int J Cancer* 1994; 56: 494-9.
- 2) Ji BT et al. The influence of cigarette smoking, alcohol, and green tea consumption on the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shanghai, China. *Cancer* 1996; 77: 2449-57.
- 3) Tredaniel J et al. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 72: 565-73.

- 4) Fontham ET et al. Determinants of *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1094-101.
- 5) Inoue M et al. Protective factor against progression from atrophic gastritis to gastric cancer - data from a cohort study in Japan. Int J Cancer 1996; 66: 309-14.
- 6) Tee W et al. Cytotoxin production by *Helicobacter pylori* from patients with upper gastrointestinal tract diseases. J Clin Microbiol 1995; 33: 1203-5.
- 7) Husson MO et al. Importance in diagnosis of gastritis of detection by PCR of the *cagA* gene in *Helicobacter pylori* strains isolated from children. J Clin Microbiol 1995; 33: 3300-3.