

学 位 論 文 題 名

Helicobacter pylori infection in two areas in Japan
with different risks for gastric cancer

(日本における胃がんリスクとヘリコバクター・ピロリ感染の
地域間格差についての研究)

学位論文内容の要旨

1. 目的

日本国内において、胃がん死亡率に地域差があることは、以前より指摘されている。その原因として、これまで、環境、食生活習慣因子などが推定されており、実際、食生活、衛生環境の改善と並行するかのように、胃がん死亡率は、1975 年の男性 79.4, 女性 39.8 (人口 10 万対) から、1995 年の男性 45.4, 女性 18.5 (人口 10 万対) と減少傾向にある。にもかかわらず、地域間の胃がん死亡率の格差は依然として認められている。

一方、ヘリコバクター・ピロリとその病原性についての研究が進んだ結果、ヘリコバクター・ピロリ感染が、胃がんの発生母地である萎縮性胃炎や腸上皮化を惹起すること、更にその病原性の多くが *cagA* 遺伝子群に由来することが明らかとなっている。本論文は、胃がん死亡率に格差のある地域間でのヘリコバクター・ピロリ感染についての疫学的調査を行い、胃がんリスクとヘリコバクター・ピロリ感染の地域間格差との関係を明らかにしようというものである。

2. 対象と方法

調査期間は、1995 年から 1996 年であり、対象地域は、新潟県、沖縄県である。両県の胃がん死亡率は、1995 年集計で、新潟県で男性 52.3, 女性 24.1 (人口 10 万対) であるのに対して沖縄県では男性 24.9, 女性 7.9 (人口 10 万対) と、男性、女性それぞれの相対危険度は、2.10 (1.30-3.39) 3.05 (1.37-6.82) と、明らかに差が認められている。

対象は、20 歳台、40 歳台、60 歳台の健常成人 (新潟県 250 人、沖縄県 209 人) で、年齢分布、男女比等に有意差は認めていない。これら対象者から血清を採取し、*Helicobacter pylori* IgG 抗体、CagA-IgG 抗体、pepsinogen I, II, gastrin を測定し、*Helicobacter pylori* IgG 抗体陽性者をヘリコバクター・ピロリ陽性と判断し、それぞれの結果について、統計学的解析を行った。

3. 結果と考按

両群間でのヘリコバクター・ピロリ陽性率は、新潟県 50.0%、沖縄県 42.1%であり、有意差を認めなかった ($p=0.11$, オッズ比 1.38)。また、年齢層別検討でも同様に有意差は認めなかった ($p=20$ 歳台 0.38, 40 歳台 0.35, 60 歳台 0.91)。一方、ヘリコバクター・ピロリ陽性者中の CagA-IgG 抗体陽性率は、新潟県 81.6%、沖縄県 61.4%であり、新潟県で有意に高値であった ($p<0.01$, オッズ比 1.98)。

胃粘膜萎縮と相関する血清 pepsinogen I/II 比は、両群ともヘリコバクター・ピロリ陰性群、ヘリコバクター・ピロリ陽性群全体、CagA 抗体陽性ヘリコバクター・ピロリ陽性群の順に低下する傾向が認められ、胃粘膜萎縮とヘリコバクター・ピロリ感染の関連性が示唆された。また、ヘリコバクター・ピロリ陰性群では、両群間に血清 pepsinogen I/II 比の有意差は認めなかったが($p = 0.25$)、ヘリコバクター・ピロリ陽性群では新潟県で有意に低値を示した($p < 0.01$)。

さらにヘリコバクター・ピロリ陽性群の CagA 抗体について検討すると、CagA 抗体陽性群では、両群間で有意差を認めなかったが ($p = 0.58$)、CagA 抗体陰性群では新潟県で明らかに血清 pepsinogen I/II 比の低値を示した($p < 0.001$)。

血清 gastrin は、ヘリコバクター・ピロリ陰性群では沖縄県で有意に高値であった ($p < 0.01$) が、ヘリコバクター・ピロリ陽性群、CagA 抗体陰性群、および CagA 抗体陽性群では、両群間に有意差を認めなかった ($p = 0.09, 0.57, 0.47$)。

以上の結果より、両県においてヘリコバクター・ピロリ感染率には明らかな差は認められないが、CagA 陽性率に明らかな差が認められたことから、胃がん発症には、単にヘリコバクター・ピロリ感染だけでなく、*cagA* 遺伝子群の存在の有無が重要であることが疫学的に強く示唆された。血清 pepsinogen I/II 比が、CagA 抗体陽性群では両群間に有意差を認めないことも、*cagA* 遺伝子群が地域に関係なく、胃粘膜障害を惹起していることの結果と解釈される。*cagA* 遺伝子群を有するヘリコバクター・ピロリ株は、陰性株に比べ、より強力な胃粘膜障害性があることが判明しており、本調査結果は、疫学的にも胃がん発症における *cagA* 遺伝子群の重要性を証明したものと考えられる。

4. 結語

1. 沖縄、新潟両県におけるヘリコバクター・ピロリ感染の実態を調査した結果、ヘリコバクター・ピロリの感染率に差はみられなかったが、CagA 抗体陽性率において新潟県が有意差に高かった。
2. 血清 pepsinogen I/II 比は、両群とも CagA 抗体の有無にかかわらず、ヘリコバクター・ピロリ陽性群において陰性群より有意に低下しており、ヘリコバクター・ピロリ感染が胃粘膜萎縮と強く関与していることが示唆された。
3. これらのことより、両県における胃がん死亡率の差には、ヘリコバクター・ピロリの感染率より CagA 抗体の陽性率のほうがより強く関わっていることが疫学的にも示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 玉 城 英 彦

副 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 小 池 隆 夫

学 位 論 文 題 名

Helicobacter pylori infection in two areas in Japan with different risks for gastric cancer

(日本における胃がんリスクとヘリコバクター・ピロリ感染の
地域間格差についての研究)

胃癌死亡率は、国内において最大3倍近い地域格差が存在し、新潟県は、沖縄県と比べ胃癌死亡率が男性で約2倍、女性で約3倍高率である。

申請者は、この格差の成因として、ヘリコバクター・ピロリの感染率、あるいはヘリコバクター・ピロリの病原性に差があるとの仮説を立て、この検証のため沖縄県および新潟県においてヘリコバクター・ピロリ感染状況の疫学調査を行い検討した。検討は、両県健常成人(20代、40代、60代)より採取した血清中の、ヘリコバクター・ピロリ IgG 抗体、CagA-IgG 抗体、pepsinogen I, II、gastrin 値を測定し、抗体陽性率、pepsinogen I/II 比、gastrin 値に有意差があるかを危険率 5%で検定した。また、他の胃癌の危険因子である喫煙、過剰塩分摂取、胃癌の抑制因子であるビタミンC摂取についても国民栄養調査結果に基づき検討した。その結果、ヘリコバクター・ピロリ IgG 抗体の陽性率は、沖縄県で低い傾向があったが有意差はなく、CagA-IgG 抗体陽性率は新潟県が有意に高率で、沖縄県の1.5倍であった。このことから、両県の胃癌死亡率の格差には、ヘリコバクター・ピロリの感染率より、ヘリコバクター・ピロリの病原性の差が影響していると結論した。また他因子については、喫煙率は、男性は新潟、女性は沖縄で高く、一定の傾向は認めなかったが、塩分・ビタミンC摂取量はいずれも新潟県が多く、ヘリコバクター・ピロリに加え塩分摂取も影響している可能性は否定できないと考えた。

発表後、副査の小池教授から、新潟県、沖縄県の2地域以外に、胃癌死亡率が両県の中間の都道府県において、ヘリコバクター・ピロリ IgG 抗体と CagA-IgG 抗体の陽性率はどうなのか、との質問があった。申請者は、参考データとして北海道(1995年胃癌死亡率は47都道府県中で男性30位、女性42位)での調査結果を示し、北海道のヘリコバクター・ピロリ IgG 抗体陽性率、CagA-IgG 抗体陽性率とも、新潟、沖縄両県の間であり、今回の結果と矛盾しないと回答した。

次いで、副査の浅香教授より、ガストリン値が、ヘリコバクター・ピロリ非感染群において有意に沖縄県で高いのは、もともとの酸分泌能に差があるのではないかと、pepsinogen I の値に両県に差があれば、その可能性があるのではないかと、との質問があった。申請者は、沖縄県は十二指腸潰瘍が多いことで知られており、胃酸の基礎分泌に差がある可能性はあるが、今回の結果では

pepsinogen I は、ヘリコバクター・ピロリ IgG 抗体陰性群、陽性群すべての群で有意差は認めず、胃酸の基礎分泌能に差があるとは言えないと回答した。また、浅香教授より、スナネズミに高濃度塩分摂取のみを与えても発癌しないが、ヘリコバクター・ピロリに感染させた上で高濃度塩分摂取のみを与えると胃癌が発生することが実験で確かめられているが、今回の結果からどう考えられるか、との質問があった。申請者は、新潟県の塩分摂取量は沖縄県の 1.5 ないし 1.7 倍であること、新潟県の胃癌死亡率が沖縄県の 2 から 3 倍であるのに対し、CagA-IgG 抗体陽性率は 1.5 倍程度であることから、過剰塩分摂取がヘリコバクター・ピロリ感染者の胃癌発症を加速する可能性は十分考えられると回答した。

最後に、主査の玉城教授より、塩分摂取など他の胃癌危険因子とヘリコバクター・ピロリ感染との相乗効果の可能性はあるのか、また、さまざまな因子のなかでヘリコバクター・ピロリ感染はどの程度の重みがあると結論したのか、と質問があった。申請者は、病原性の高い CagA 蛋白陽性ヘリコバクター・ピロリの感染が胃癌発症に重要であり、他の因子と比べても、ヘリコバクター・ピロリ感染は重要であると回答した。

本研究は、ヘリコバクター・ピロリ感染率より、その病原性の差が胃癌死亡率の地域格差を生じる重要な成因であり、様々な発癌因子のなかでも重要であること示したもので、胃癌の予防への貢献が期待された。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判断した。