

医学介入によるがん予防と地域がん登録

津熊 秀明*

ハイリスク群に対する医学的介入の効果判定に際しても地域がん登録は大きな威力を発揮する。大腸ポリペクトミー、C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法、ヘリコバクタ・ピロリ除菌の3テーマを取り上げ、地域がん登録資料活用の具体例を示す。

1. 大腸良性ポリープの大腸がん罹患リスクとポリペクトミーによる抑制効果^{1,2)}

対象は大阪府立成人病センター、国立大阪病院、および阪大微研病院において、各々1970-86年、1978-85年、1980-85年に大腸内視鏡検査を初めて受けた大阪府在住者より選び出した。まず、①大腸がん既往者、②同有病者（検査後3月以内に大腸がんと診断された者）、③盲腸（予め注腸検査されておれば、それで病変を疑われた部位）まで内視鏡下観察できなかつた者、および④家族性大腸ポリポージス、潰瘍性大腸炎、またはクローン病の者を除いた。残った者のうち、初回検査で著変のなかつた者（著変なし(N)群)1,181名、および良性ポリープと診断された者（ポリープ(P)群)1,185名を対象とした。後者はポリープ切除の有無により、切除(p1)群676名と非切除(p0)群756名とに分けても観察した。なお、追跡開始後に切除を受けた者247名は、その前後で各々、p0群、p1群に振り分けた。大阪府がん登録資料と照合し、上記対象から初回検査日以降1992年末日までに

大腸がん罹患した者を漏れなく把握した。平均観察期間10.9年の内に、N群、P群より、各々12名、39名の大腸がん罹患を把握した。

Kaplan-Meier法に基づき、N群とP群の大腸がん累積罹患率曲線を描き、図1に示した。後者の曲線は、前者のそれに比べ有意に急峻であった。5年累積罹患率はN群0.3%、P群1.6%であった。同様に、p1群、p0群間での比較を行い、その結果を図2に示した。p0群ではp1群より、有意に急峻であった。5年累積罹患率は、p1群1.1%、p0群2.3%であった。

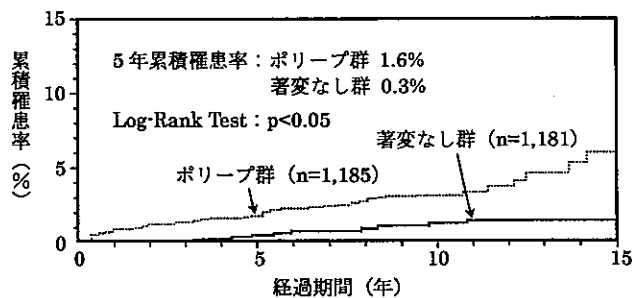


図1. ポリープ群および著変なし群における大腸がん累積罹患率

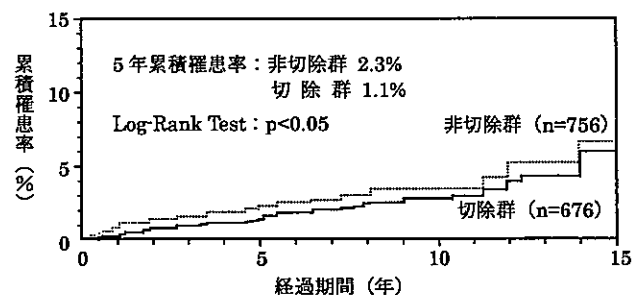


図2. ポリープ切除の有無別大腸がん累積罹患率

*大阪府立成人病センター調査部 調査課長

p1群、p0群の間でポリープの病理学的諸要因の分布を比較すると、前者は後者に比べ、長径が大きく、組織型が腺腫で、形態が有茎または垂有茎で、また個数が複数のものの割合が大きい傾向がみられた。そこで、群間での上記諸要因の分布の違いを調整したうえで、ポリペクトミーの大腸がん罹患抑制効果をCox比例ハザードモデルにより解析した。結果を表1に示したが、性、年齢、検査時期以外に、ポリープの性状に関する要因をも調整すると（表1の③④⑤）、HRは0.31-0.49と1より有意に小さくなった。これらの要因を調整しない場合（表1の①②）も、有意ではないが1より小さくなった。

表1. Cox比例ハザードモデルに基づく内視鏡的ポリープ切除のハザード比(H. R.)

その他の説明変数	H. R.	(95 % CI)
① なし	0.67	(0.35-1.28)
② 性、年齢、時期	0.66	(0.34-1.25)
③ ②+長径	0.31*	(0.16-0.63)
④ ②+組織型	0.49*	(0.25-0.94)
⑤ 全要因 ¹⁾	0.37*	(0.17-0.80)

¹⁾ 性、年齢、時期、施設、長径、組織型、形態、個数、部位を含む。

*p < 0.05

この研究は観察的研究であるため、方法論上留意すべき点がある。まず、p0群にはがんを有するポリープが幾分混在していた可能性があり、このため、ポリペクトミーの効果を幾分過大評価した可能性がある。次に、p1群とp0群とでは、初回検査以後の経過観察方法に違いがあり、このため、両群間にdetection bias（経過観察が濃厚なほど大腸がんの診断を受けやすいことによる偏り）が介在していたかもしれない。最後に、調整しなかった他の交絡要因（例えば、食習慣、大腸がん家族歴など）の影響により偏りが生じた可能性がある。これらの点に留意する必要があるが、筆者らは、本研究が良性ポリープ保

有者の長期に亘る大腸がん罹患リスクの推移を定量的に示すとともに、ポリープを切除すると、その後の大腸がん罹患リスクが1/2から1/3程度にまで抑制されることを示唆すると考える。

2. C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療-肝発がん予防効果の検証

在阪6施設で肝生検を施行しC型慢性肝炎と診断された739例（この内IFN投与593例、非投与146例）を、大阪府がん登録との照合・住民票照会を含む各種予後調査を行い、1997年6月末まで追跡、肝がん罹患・生死・死因を把握。肝がん罹患率は、IFN投与群で低く、IFN治療によりTransaminase値が持続的に正常化したSR群、一時的に正常化したTR群では、正常化しなかったNR群、非投与群と比べ、小さくなった(Logrank test: P=0.001) (図3)。性・年齢・肝臓の繊維化の度合い・HCV sero-type・RNA量調整後の肝がん罹患ハザード比は、投与群で有意に低く、IFN効果が良かったものほどリスクが低減していた(表2)。この研究結果は、C型慢性肝炎からの肝発がんリスクをIFN治療によりほぼ半減し得ることを示している。

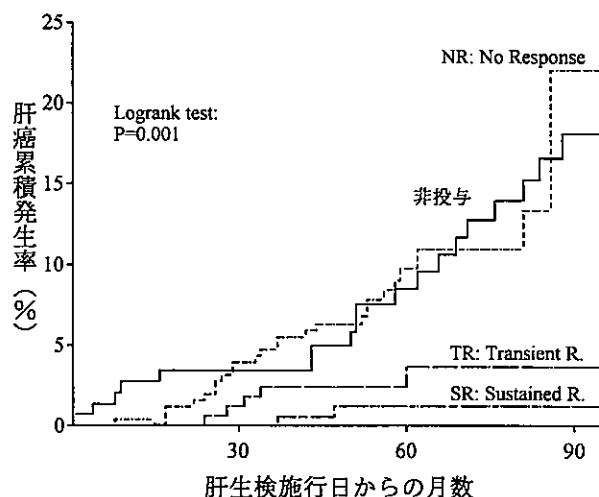


図3. インターフェロン投与・非投与別、インターフェロン短期効果別

表2. 肝発がん抑制に関する主要解析結果
—5年累積罹患率とハザード比—

IFN	症例数	肝癌罹患数	5年累積罹患率 %	95%信頼限界	
				下限	上限
投与群	593	33	5.5	3.5	7.6
反応	SR	174	3	1.2	2.9
	TR	165	5	3.7	7.1
	NR	254	25	9.8	13.8
非投与群	146	20	8.5	3.6	13.4

IFN	調整ハザード比	95%信頼限界				
		性年齢	多因子 [#]	下限	上限	p-値
投与群	0.65	0.48	0.24	0.97	0.04	
反応	SR	0.18	0.17	0.05	0.63	0.01
	TR	0.37	0.25	0.08	0.78	0.02
	NR	1.18	0.82	0.39	1.74	0.61
非投与群	1.00	1.00				

[#] 性, 年齢, HAIスコア, HCV-serotype, HCV-RNA量を調整

3. ヘリコバクタ・ピロリ (HP) と胃がんリスクに関するコホート内症例対照研究

ヘリコバクタ・ピロリ感染と胃がんとの関連が、萎縮性胃炎、腸上皮化生の進展を介する間接的なものか、それとも、独立の影響を有するのかを明らかにする目的で、コホート内症例対照研究を実施した。調査対象は、1965-76年に大阪府立成人病センターで内視鏡的コンゴレッド・メチレンブルー法検査・生検を行い、健常もしくは良性胃疾患と診断した773人。大阪府がん登録との照合により、1994年末までの胃がん罹患を把握した。比例ハザードモデルにより萎縮性胃炎、腸上皮化生（拡がり・組織型）と胃がん罹患リスクとの関連を調べる他、胃がん罹患29例を症例群、年齢、検査時期、萎縮の程度、腸上皮化生をマッチした非胃がん罹患145例を対照群として、ヘリコバクタ・ピロリ感染の役割を条件付きロジスティックモデルを用いて解析した。感染の有無はヘリコバクタ・ピロリのポリクロナル抗体による免疫組織化学染色により判定した。

解析の結果を表3に示した。ヘリコバクタ・ピロリ感染者の胃がんリスクは性・年齢・追跡期間・萎縮の程度をマッチした非感染群より有意に高い（オッズ比5.1倍）ことが示され、特に分化型胃がんが高い感染率が認められた。ピロリ菌の影響を、萎縮の程度別に観察すると、高度・中等度群で10.9倍と大きくなった。腸上皮化生の拡がり別には、なし・限局で6.7倍と大きく、一方、びまん性では小さくなった。組織型では、不完全型で大きく、完全型で小さくなった。追跡期間や他の交絡因子の吟味も必要であるが、本成績は、萎縮性胃炎が相当進んだ状態であってもピロリ菌の除菌が胃がん発生を予防する可能性を示唆しており、除菌の時期を判断する上で、重要な知見と考えられた。

表3. 胃がんリスクとヘリコバクタ・ピロリ

(1) 萎縮性胃炎、腸上皮化生との関連

要因	ハザード比	P値
萎縮性胃炎		
高度	12.0	0.0001
中等度	3.6	0.07
なし・軽度	1.0	
腸上皮化生（拡がり）		
びまん性	4.3	0.03
限局性	6.6	0.01
なし	1.0	
腸上皮化生（組織型）		
完全性	3.5	0.05
不完全性	5.7	0.03
なし	1.0	

(2) ヘリコバクタ・ピロリ感染の影響

	陽性 (%)	陰性 (%)
胃がん	25 (86)	4 (14)
分化型	18	0
未分化型	7	4
対照群	80 (55)	65 (45)

分析対象	オッズ比	P値
全体	5.1	0.01
萎縮性胃炎		
高度・中等度	10.9	0.02
なし・軽度	2.0	0.42
腸上皮化生（拡がり）		
びまん性	1.7	0.69
なし・限局	6.7	0.01

参考文献

1. Murakami, R., Tsukuma, H. et al.: Natural history of colorectal polyps and the effect of polypectomy on occurrence of subsequent cancer. *Int. J. Cancer* 46: 159-164, 1990.
2. 村上良介：ポリペクトミーは大腸癌発生の減少につながるか？ In 澤田俊夫他：大腸ポリープ--切除基準と癌との鑑別--。日本医事新報社，東京，pp. 71-91, 1996.