

チリ女性の胆嚢がんの危険因子について

遠藤 和男* 中平 浩人* 山崎 理* 山本 正治*
田島 和雄^{2*} IC セラ^{3*} AB カルボ^{4*} SV バエズ^{4*}

チリ国サンチャゴ市内の病院において、1992年1月から94年8月までに登録された、胆嚢がん患者90例について患者一対照研究を行った。対照者は病院外来患者から選び、全員に腹部エコー検査を実施した。患者それぞれに性・年齢をマッチさせた対照者2例；1例は胆石を有する者、他の1例は有しない者を割り当てた。あらかじめ訓練された医学部生が家庭訪問して、インタビュー方式による調査を行った。今回は女性74組的に絞りを、以下のような結果を得た。

1. 教育年数6年以下、Body Mass Index 24以上、便秘、鶏卵、フライ類、緑色および赤色唐辛子の摂取は有意に高いオッズ比を示した。唐辛子の摂取については両者とも、頻度に従ってオッズ比が有意に上昇した。
2. 食不振等胆道系の自覚症状および胆石症の既往も高いオッズ比を示したが、胆石症と深く関連しており、独立した胆嚢がんの危険因子とは考えられなかった。
3. 腸管寄生虫症および手術の既往、ホルモン療法、工業全体および衣類・繊維工業の従事者は有意に低いオッズ比を示したが、教育年数やrecall biasによる影響を受けていると考えられた。
4. 条件付きロジスティック・モデルを適用し、胆石を持つ対照群と比較すると、便秘の習慣を有する者のリスクは2.10 (95%信頼区間1.01~4.38) と有意であり、また赤色唐辛子を1日1回以上摂取する者は、1日1回未満、ほとんど食べない者に対して、それぞれ2.16 (1.27~3.66), 4.66 (1.63~13.40) とリスクが上昇した。

以上の結果から、チリ女性の胆嚢がんの発生には、胆石の存在下に便秘、唐辛子の摂取が関与していると考えられる。これらが真の危険因子であると言えるのか、あるいは単に偽の関連性を認めたに過ぎないのかについて、今後も研究を続ける必要がある。

Key words : 胆嚢がん, 患者一対照研究, 危険因子, 量一反応関係, 便秘, 唐辛子の摂取

I 緒 言

胆道がん(胆嚢および肝外胆管がんの悪性新生物)の81~86年の標準化死亡比では、世界39ヶ国中チリが、男女とも第1位を占め^{1,2)}、日本の男性は第2位、女性は第5位であった。日本と比較するとチリでは、①女性に多い、②胆嚢がんが約8割を占める、③比較的若年者の割合が高い、といった特徴が認められる³⁾。両国^{3,4)}とも胆道がんの死亡率は増加してきたが、最近日本では、年齢調整死亡率が停滞傾向を示している⁵⁾。

胆道がんの発症に関してこれまで、性差や民族のほか、胆石症および胆嚢・胆管炎の既往、腸チフスまたは寄生虫症の既往、妊娠・出産回数、農業等の環境汚染物質、食事等さまざまな要因^{6,7)}が検討されてきた。しかしながら、いまだに決定的な危険因子が立証されたわけではなく、多くの因子が関わっている⁸⁾と考えられる。

また、これまで胆嚢がん単独、または胆管がんや膵臓がん等とセットにした患者一対照研究^{9~14)}が実施されてきた。ただし、最大の危険因子と考えられている胆石症^{8,15,16)}の関与について制御した報告は認められず、胆嚢がん単独というより、胆石症を介した因子を見ていた可能性を否定できない。

本研究では、チリに多い胆嚢がんの危険因子を検討するため、胆石の有無別に対照者を1例ずつ割り当て、胆石症の影響を除いて検討できるよう

* 新潟大学医学部衛生学教室

^{2*} 愛知県がんセンター研究所疫学部

^{3*} チリ大学公衆衛生学部

^{4*} ソテロ・デル・リオ病院外科

連絡先: 〒951 新潟市旭町通1-757

新潟大学医学部衛生学教室 遠藤和男

にデザインした。男性を含めた90組¹⁷⁾について、ペアを崩した患者群90人、対照群180人の分析結果¹⁸⁾をこれまでも報告してきたが、胆石の有無別による検討は十分ではなかった。

そこで今回は、出産等女性に特有の因子についても検討するため、女性74組に焦点をあてた。また、胆石の有無別に1:1の分析を中心とし、量一反応関係も考慮した。最終的に条件付きロジスティック・モデル¹⁹⁾を用いて、胆嚢がんの危険因子を総合的に評価した。

II 対象および方法

チリの首都サンチャゴ市内南方に位置し、チリ大学の関連病院である Sóltero del Río 病院において、92年1月～94年8月までに登録された胆嚢がんの患者数は、男性15例、女性75例であった。すべての患者は鏡検下で病理学的に診断され、うち女性1例は、登録後に胆管がんと判明したために分析から除外した。対照群は胆石症状を訴えた者のほか、健康診断や消化器科以外の外来受診者の中から選び、全員に腹部エコー検査を実施した。

女性の胆嚢がん患者74例それぞれに、胆石の保有が確認された者（以下対照①と略す）と、胆石を保有しない者（以下対照②と略す）とを一人ずつ割当てた。年齢は±5（できる限り±3）歳以内でマッチングさせた。

あらかじめ十分に訓練を受けたチリ大学医学部の学生が、家庭訪問し、インタビュー方式によって調査を行った。マッチさせた患者、対照①および②は同一の学生が担当した。特に既往症、自覚症状、病前の体重、食習慣等については、病前の状態を質問するように留意した。調査票の原本はスペイン語によるが、調査項目を日本語に訳して表1に示した。計198項目すべてを入力したが、患者/対照番号等を除いて154項目を分析対象とした（分析から除外した項目は表中*印で示した）。

胆石の有無別に1:1の比較は、患者:対照①、患者:対照②および対照①:②の3とおりであり、それぞれのオッズ比および95%信頼区間の算出には McNemar 法²⁰⁾および Miettinen の二項分布による方法²¹⁾を用いた。また、量一反応関係は Mantel-extension 法²²⁾、交絡因子については Man-

表1 調査票の質問項目

【I. 基本的事項】

*患者/対照番号, *カルテ番号, *調査員, *調査年月日, 回答者, 随伴者

【II. 患者の背景因子】

性, 登録時満年齢, *氏名, *国民背番号, *生誕地の地名番号, 最長居住地番号, *居住地3か所の番号および居住年数, 婚姻状況, 宗教, 民族, 教育年数, 社会経済状況, 家業分類, 喫煙の有無・開始年齢・本数/日, 飲酒の頻度・量, 便通の程度

【III. 既往歴および現症】

(A) 一般的な既往歴: 有無, 年齢, *情報源
胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 感染性肝炎, 腸チフス, 消化管寄生虫症, 潰瘍性大腸炎, 肺結核, 胆石症, 肥満(身長, 体重および Body Mass Index)

(B) 胆道系の既往症: 有無, *出現年月, 期間
食思不振, 胆石痛, 黄疸, 発熱, 体重減少(kg), 胆嚢造影, 腹部エコー, 胆石症の確定診断, *手術無しの理由

(C) 他の既往症および現症: 有無, 年齢, *情報源
がん, 糖尿病, 心臓病, 高血圧, 過去の手術

【IV. 家族歴: 父, 母, 兄弟姉妹それぞれの有無】

がん, 糖尿病, 胆石症, 肝臓病, 心臓病

【V. 服薬状況: 有無, *開始年齢, 服薬年数】

エストロゲン製剤, 利尿剤, 降圧剤, メチルドーパ, インシュリン, 経口糖尿病薬, その他の薬剤

【VI. 妊娠・出産状況(女性のみ)】

初潮および閉経年齢, 妊娠回数, 満期産・未熟産・流産の回数, ホルモン療法の有無, 経口避妊薬使用の有無・*開始年・使用期間

【VII. 職業歴: 就業の有無, 年齢, 年数】

農業, 鉱業, ゴム, 衣服・繊維, 材木および金属工業, 商業, 建設業, 自由・サービス業, 主婦業, その他

【VIII. 食習慣: 頻度, 一回の量】

牛乳, ヨーグルト, チーズ, 牛肉, 羊肉, 鶏肉, 内臓, 魚類, 海産物, 鶏卵, 豆類, イモ類, トマト, キャベツ, レタス, セロリ, カボチャ, ニンジン, ホーレン草, 甜菜, カリフラワー, 青インゲン, 新鮮な果実, その他の果実, 米等穀類, スパゲッティ, パン, 植物油, フライ類(動物油), バター/マーガリン, 砂糖/蜂蜜, ソフト飲料(ワイン/ビール/リキュール), 緑色唐辛子, 赤色唐辛子, その他の香辛料, コーヒー, 紅茶, その他の飲料

*印は始めから分析の対象としなかった項目

tel-Haenszel法²³⁾を用いて検討した。最終的な説明変数の評価には、HALBOU-4²⁴⁾に搭載されている条件つきロジスティック・モデルを適用した。

III 結 果

1. 患者および対照の背景因子について

対象者本人からの回答の割合は、患者群47.3%、対照①89.2%、対照②91.9%と、患者群の割合は対照①および②より有意に（それぞれ $p<0.001$ ）低かった。患者群では夫8.1%、子供37.8%、その他5.8%から回答を得た。

登録時点での年齢の平均値±標準偏差は、患者群59.7±12.78、対照①59.7±12.76、対照②59.7±12.64歳であった。

民族的にチリは、スペインを中心とするヨーロッパからの移住者の子孫のほか、インディアン原住民、両者の混血であるいわゆる‘mestizo’等からなる。患者群での割合はそれぞれ29.7、6.8、63.5%、対照①では29.7、2.7、67.6%、対照②では32.4、2.7、64.9%であり、各々の構成割合に差は認められなかった。

表1【II】に示した居住地、婚姻状況、宗教、社会経済状態、家業分類、喫煙および飲酒の頻度・量に関しても、有意差は認められなかった。以下、患者：対照①、患者：対照②または対照①：②のいずれかの比較において、有意差の認められた項目を中心に述べる。

2. 高いオッズ比を有する因子（表2）

かつての義務教育年限である6年以内のオッズ比は、患者：対照②で有意に（ $p<0.01$ ）高かった。ただし、量-反応関係は有意ではなかった。

便通について下痢は8人（3.6%）、普通142人（64.0%）、便秘72人（32.4%）であった。便秘を高危険と考えると、患者：対照①では下痢+普通に対して2.18、下痢を除いた場合は2.30とそれぞれ有意（ $p<0.05$ ）であった。

身長および病前の体重からBody Mass Index（以下BMIと略す）を計算した。24.0以上のオッズ比は、患者：対照②および対照①：②で有意（いずれも $p<0.01$ ）に高かった。また、24~29および30以上に区分すると、オッズ比は1.61、2.31と有意に（Mantel-extension法で $p<0.05$ 、表は省略）上昇した。

食事の頻度について、(a)ほとんど食べない、(b)月1~2回、(c)週1~2回、(d)週3~4回、(e)1日1回、(f)1日2回、(g)1日3回の7段階で回答を得た。鶏卵、フライ類（動物性油脂）、緑色および赤色唐辛子の摂取は、(e)~(g)の1日1回以上を高危険と考えると、患者：対照②で有意差が認められた。さらに鶏卵では対照①：②、緑色および赤色唐辛子では患者：対照①のオッズ比も有意であった。

上記の頻度を(a)、(b)~(d)および(e)~(g)の3段階に区切ってMantel-extension法を用いると、緑色および赤色唐辛子の摂取は、患者：対照①におい

表2 高いオッズ比を有する因子

因 子	教育年数	便 通	BMI (Body Mass Index)	鶏卵の摂取	フライ類の摂取	緑色唐辛子の摂取	赤色唐辛子の摂取
危険性の高い内容	0~6年	便 秘	24.0以上	1日1回以上	1日1回以上	1日1回以上	1日1回以上
患 者 ：対照①	18/10 1.80 (0.79~4.36)	24/11 2.18* (1.03~4.93)	14/14[70] 1.00 (0.44~2.26)	18/14 1.29 (0.60~2.79)	11/7 1.57 (0.56~4.78)	19/7 2.71* (1.09~7.64)	19/6 3.17* (1.22~9.69)
患 者 ：対照②	27/10 2.70** (1.27~6.25)	23/18 1.28 (0.66~2.51)	23/ 6[69] 3.83** (1.52~11.51)	23/ 7 3.29** (1.36~9.07)	12/2 6.00* (1.34~55.20)	19/2 9.50*** (2.29~84.11)	18/3 6.00** (1.75~31.80)
対照① ：対照②	20/11 1.82 (0.83~4.20)	9/17 0.53 (0.21~1.26)	23/ 6[69] 3.83** (1.52~11.51)	18/6 3.00* (1.14~9.23)	8/2 4.00 (0.80~38.67)	8/3 2.67 (0.64~15.61)	4/2 2.00 (0.29~22.11)

上段：患者のみ+/対照のみ+の組数，[]内は74組以外で分析した組数，中段：オッズ比，下段（ ）内：95%信頼区間

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

てオッズ比が有意に上昇した(表3)。鶏卵およびフライ類の摂取については、患者：対照②で有意な傾向性を示したが、患者：対照①では有意ではなかった。

3. 胆石症と関連する因子(表4)

胆石症および10年以上前の胆道疾患の既往、食思不振、胆石疝痛、黄疸、発熱および体重減少については、患者：対照②とほぼ同等の有意性が対照①：②の比較でも認められ、胆石症の関与が疑われる。ただし、黄疸および体重減少は患者：対照①でも有意であった。

腸チフスの既往⁷⁾や、表1【Ⅲ】に示したその他の既往歴および現症についても、有意差は認められなかった。

また、妊娠回数は0~19回と幅が広く、いかなる区分でも有意差は認められなかったが、参考までに5回以上のオッズ比を表4に示した。

4. 低いオッズ比を有する因子(表5)

腸管寄生虫症の既往は患者：対照①で、ホルモン療法は、患者：対照②で有意差を示した。しかし、回答の有無別に教育年数の差が認められた。教育年数7年以上の割合は、腸管寄生虫症の既往あり55.6%(20/36)、なし31.7%(59/186, p<0.05)、ホルモン療法あり66.0%(33/50)、なしおよび不明26.7%(46/172, p<0.001)であった。

手術の既往ありと答えた140人中(全体の63.1%)、うち67人(47.8%)は、虫垂炎、鼠径・臍ヘルニア等成人以前、主として幼児期の手術であった。これらを除外するとすべての比較においてオッズ比は上昇し、有意差も認められなくなった。また、ありと答えた者の割合は、回答者が本人の場合には70.4%(119/169)、本人以外は39.6%(21/53)であり、本人の方が有意に(p<0.001)高かった。

工業従事者全体47人中43人(91.5%)は、衣服

表3 緑色および赤色唐辛子摂取の頻度とオッズ比との関係(Mantel-extension法)

水 準	緑 色 唐 辛 子 の 摂 取				赤 色 唐 辛 子 の 摂 取					
	患者	対照①	合計	オッズ比	95%信頼区間	患者	対照①	合計	オッズ比	95%信頼区間
(0) ほとんど食べない	29	44	73	1.00		28	49	77	1.00	
(1) 1日1回未満	23	20	43	1.74	0.73~4.19	27	19	46	2.49	1.11~5.55
(2) 1日1回以上	22	10	32	3.34	1.31~8.50	19	6	25	5.54	1.96~15.70
合 計	74	74	148	$\chi^2=7.578(p=0.0059)$		74	74	148	$\chi^2=13.706(p=0.0002)$	

表4 胆石症と関連する因子

因 子	胆石症の既往	10年以上前の胆道疾患既往	食思不振	胆石疝痛	黄 疸	発 熱	体重減少	妊娠回数
危険性の高い内容	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	5回以上
患 者 ：対照①	14/14 1.00 (0.44~2.26)	18/16 1.13 (0.54~2.36)	9/15 0.60 (0.23~1.46)	17/15 1.13 (0.53~2.44)	32/11[73] 2.91** (1.43~6.40)	13/13[72] 1.00 (0.43~2.34)	20/6[73] 3.33* (1.29~10.14)	20/17 1.18 (0.59~2.39)
患 者 ：対照②	20/1 20.00*** (3.20~828.9)	23/6 3.83** (1.52~11.51)	25/6 4.17** (1.67~12.42)	49/3 12.25*** (4.49~46.74)	42/3[73] 14.00*** (4.47~70.61)	17/3[72] 5.67** (1.64~30.18)	39/6[73] 13.00*** (4.13~65.76)	22/15 1.47 (0.73~3.04)
対照① ：対照②	20/1 20.00*** (3.20~828.9)	20/5 4.00** (1.46~13.64)	28/3 9.33*** (2.88~47.97)	46/3 15.33*** (4.93~77.07)	22/4 5.50*** (1.87~21.96)	17/3[72] 5.67** (1.64~30.18)	34/11 3.09** (1.53~6.76)	21/17 1.24 (0.62~2.49)

上段：患者のみ+/対照のみ+の組数，[]内は74組以外で分析した組数，中段：オッズ比，下段()内：95%信頼区間

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

表5 低いオッズ比を有する因子

因子	腸管寄生虫症の既往	以前の手術の既往	成人以降の手術の既往	ホルモン療法	工業従事者全体	工業従事者全体	衣服・繊維工業従事者	衣服・繊維工業従事者
危険性の低い内容	あり	あり	あり	あり	あり	10年以上	あり	10年以上
患者:対照①	3/13 0.23* (0.04~0.84)	13/28 0.46* (0.22~0.93)	10/19 0.53 (0.22~1.19)	4/12[66] 0.33 (0.08~1.10)	2/14 0.14** (0.02~0.62)	2/9 0.22 (0.02~1.07)	2/14 0.14** (0.02~0.62)	2/9 0.22 (0.02~1.07)
患者:対照②	5/10 0.50 (0.13~1.61)	14/24 0.58 (0.28~1.17)	12/16 0.75 (0.32~1.69)	17/15[69] 0.25* (0.06~0.77)	4/21 0.19** (0.05~0.56)	3/8 0.38 (0.06~1.56)	3/19 0.16** (0.03~0.54)	3/6 0.50 (0.08~2.34)
対照①	15/10	19/14	16/11	17/15[71]	12/17	8/6	12/16	9/5
対照②	1.50 (0.63~3.73)	1.36 (0.65~2.93)	1.45 (0.63~3.47)	0.69 (0.26~1.75)	0.71 (0.31~1.57)	1.33 (0.41~4.66)	0.75 (0.32~1.69)	1.80 (0.54~6.84)

上段：患者のみ+/対照のみ+の組数，[]内は74組以外で分析した組数，中段：オッズ比，下段（ ）内：95%信頼区間

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

表6 条件付きロジスティック・モデルで採択した変数とスコアの内容

説明変数	スコアの内容（全体222人に対する割合）		
民族	ヨーロッパ系(30.6)⇒1,	混血(65.3)⇒2,	インディアン(4.1)⇒3
教育年数	0~6年(64.4)⇒1,	7年以上(35.6)⇒2	
肥満	BMI24未満または肥満なし(54.5)⇒1,	BMI24以上または肥満あり(45.5)⇒2	
便秘	普通および下痢(67.6)⇒1,	便秘(32.4)⇒2	
妊娠回数	0~4回(46.4)⇒1,	5回以上(43.6)⇒2	
鶏卵の摂取	ほとんど食べない(11.7)⇒1,	1日1回未満(63.5)⇒2,	1日1回以上(24.8)⇒3
豆類の摂取	週1~2回以下(15.8)⇒1,	週3~6回以上(84.2)⇒2	
フライ類の摂取	ほとんど食べない(73.0)⇒1,	1日1回未満(17.1)⇒2,	1日1回以上(9.9)⇒3
緑色唐辛子の摂取	ほとんど食べない(56.7)⇒1,	1日1回未満(26.6)⇒2,	1日1回以上(16.7)⇒3
赤色唐辛子の摂取	ほとんど食べない(58.5)⇒1,	1日1回未満(28.4)⇒2,	1日1回以上(13.1)⇒3

・繊維工業従事者で占められていた。ただし10年以上の勤務はそれぞれ44.7, 44.2%にすぎず, 10年を基準として計算しなおすと, 両者ともオッズ比は上昇し, 有意差も認められなくなった。また, ありと答えた者の割合は, 回答者が本人の場合は工業全体で24.9% (42人), 衣服・繊維工業で23.1% (39人), 本人以外はそれぞれ9.4% (5人), 7.5% (4人)であり, 本人の方が有意に(いずれも p<0.05) 高かった。

5. 条件付きロジスティック・モデルの適用

表2に示した教育年数から赤色唐辛子の摂取までの7項目は, いずれかの比較で有意差が認められたため, すべて説明変数として採用した。BMI 24以上を肥満と判断したが, 病前の体重が不明であった計7人は肥満の既往の有無で補っ

た。また, 民族について有意差を認めた報告¹⁴⁾もあったため, インディアン, 混血および欧州系の順にスコア化して説明変数に加えた。

表4に示した項目は原因というより, 胆石症に関連した症状が多い。また, 表5に示した項目はrecall biasや回答者が本人かどうかによる影響が強く疑われたため, 説明変数としては採用しなかった。ただし, 妊娠回数については他の調査¹³⁾で有意差が認められたため, 5回を境界として説明変数に加えた。採用した計9個の項目はすべて, 教育年数および回答者別による有意差が認められないことを確認した。スコアの内容および全体に対する割合を表6に示した。ダミー変数はいずれも, 順序尺度はそのまま採用した。鶏卵およびフライ類の摂取は, 緑色および赤色唐辛子と同様に

表7 条件付きロジスティック・モデルによる分析結果

危険因子	教育年数	肥満	便秘	妊娠回数	鶏卵の摂取	赤唐辛子の摂取
スコアの 高い内容	7年以上	BMI24以上 または 既往あり	便秘	5回以上	頻回	1日1回以上 vs 1日1回未満 vs ほとんど 食べない
患者 : 対照①			2.10* (1.01~4.38)		1.60 (0.84~3.07)	2.16** (1.27~3.66)
患者 : 対照②	0.66 (0.41~1.05)	2.18 (0.84~5.62)		1.38 (0.80~2.36)	1.75 (0.82~3.75)	4.66** (1.63~13.40)
対照① : 対照②	0.75 (0.51~1.10)	2.72* (1.16~6.37)	0.39* (0.16~0.94)			2.76** (1.40~5.44)
						7.60** (1.95~29.63)
						1.47 (0.77~2.82)
						2.16 (0.59~7.95)

上段：係数，下段（ ）内：95%信頼区間

* p<0.05, ** p<0.01

3段階に区分した。

条件付きロジスティック・モデルでの変数選択にあたっては、個別に取り込んだ時に最もF値が高い変数から順次モデルに加えていき、赤池の情報量規準²⁵⁾が最小(次に変数を取り込むと上昇する直前)になる場合を最適なモデルと考えて、分析結果を表7に示した。

民族およびフライ類は、上記の基準によっていづれの比較においても、説明変数として採用されなかった。また、緑色および赤色唐辛子の摂取を同時に取り込むと、両者とも有意性が消失するので、個別に取り込んだ時にF値が高く、通年で摂取可能な赤色唐辛子で代表させた。ただし、緑色唐辛子または両者のうち頻度の高い方を説明変数としても、表7とほぼ同様の結果が得られた。

IV 考 察

1. 胆石症の取扱いについて

胆石症は胆嚢がんの最大の危険因子であると考えられてきた^{8,15,16)}。ただし、胆石の有無について制御して分析した研究は見当たらない。Katoら⁹⁾の研究では、胆石症の既往を有する対照者は皆無であった。Stromら¹⁴⁾は、胆道系の結石を有する対照群も設定しながら、主な分析には結石を有しない対照群を用いている。

本研究の特色の一つは、腹部エコーを実施した上で、胆石を保有する対照①と保有しない対照②とを1例ずつ割り当てたことである。女性患者74例はすべて最終的に胆石の保有が確認され、対照①と②は、胆石の有無についてもそれぞれマッチングされていることになる。

したがって、胆石症との関連を除いて胆嚢がん固有の危険因子を考える場合、患者：対照①の結果を最も重視すべきである。従来の報告のように、患者：対照②の結果からは胆石症を介した胆嚢がんの、また対照①：②の結果からは胆石症だけに認められる、危険因子を示唆するものと考えられる。

2. 患者の背景因子について

本調査は訪問によるインタビュー方式をとったため、特に患者群では対象者本人が訪問までに死亡している場合も多かった。本人から回答が得られた割合は47.3%とポーランドでの調査16.4%¹⁰⁾より有意に(p<0.001)高かった。しかし、幼児期での手術の既往など、かなり古い記憶に基づく項目では、回答者が本人かどうかで差が認められた。ただし、食事の頻度など多重ロジスティック・モデルの変数として採用した項目はすべて、回答者別および教育年数による差が認められないことを確認できた。

ボリビアの調査¹⁴⁾ではインディアン系のオッズ比が有意に高かった。アジア系およびその混血に胆嚢がんが多いという仮説⁸⁾を支持する。しかし、インディアン系の人々が遠くに住んでいるために、病院にかかる頻度が低ければ、オッズ比は見かけ上高くなってしまふ。

教育年数の短い方がオッズ比が高いことをZatonskiら¹⁰⁾も確認している。7年以上の割合は患者群24.3%、対照群①+②では41.2%(p<0.05)であった。しかし、医学用語でもある腸管寄生虫症およびホルモン療法について、ありと答えた者では7年以上の割合が有意に高かった。

したがって、教育年数は独立した変数というより、社会経済状態を反映し、他の変数に影響を与えている可能性が強い。多重ロジスティック・モデルでは制御変数として扱うべきである。

Ghadirian¹¹⁾は胆管がんでのフィルターなしの喫煙について、Moreman¹²⁾は、胆道がんでは現在飲酒習慣のない者では現喫煙者が、高危険であったと報告している。ただし、胆嚢がんのみあるいは女性に限定して、危険因子であると証明した研究は認められない。

便秘については、5年未満の軟便¹⁰⁾と便秘¹¹⁾という正反対の結論が得られている。本研究の便秘のリスクは患者：対照①で有意に高く、対照①：②では逆に有意に低かった(表7)。腹圧がかかり胆汁がうっ滞することが胆嚢がんの誘因⁸⁾と考えられている。さらに胆石症は、クローン病や潰瘍性大腸炎に合併する確率が高い²⁶⁾ため、下痢との関連が認められたのかも知れない。

職業としてゴム工業の従事が高危険と疑われた報告⁸⁾も認められるが、本研究での従事者は皆無であった。また、低危険を指摘した報告はこれまでにない。本研究で工業全体および衣服・繊維工業でオッズ比が低かったのは、患者群では本人からの回答の割合が有意に低かった影響が考えられる。

3. 既往歴および現症について

最大BMIについて有意な傾向性を認めた報告¹⁴⁾では胆石症を有しない対照群を用いていた。本研究でBMI 24.0以上のオッズ比は、患者：対照①で1.00と有意ではない(表2)ため、肥満は胆嚢がん特有ではなく、むしろ胆石症を介した危険因子である可能性が高い。

胆道系の既往症については胆嚢・胆管炎⁹⁾、biliary problems^{10,11)}が検討されている。本研究では胆石症、10年以上前の胆道疾患の双方とも、患者：対照①で有意ではなく、やはり胆石症との関連の方が強いと考えられる。表4に示した食思不振、胆石痛、発熱についても同様である。黄疸および体重減少は患者：対照①でも有意であるが、むしろ診断時に胆嚢がんをより強く疑わせた症状として考えるべきであろう。

腸管寄生虫症を肝外胆管がんの危険因子として疑った報告がある⁸⁾が、本研究でのオッズ比は1未満であった。ありと答えた者では教育年数7年

以上の割合が有意に高く、教育程度による影響を受けていると考えられる。手術の既往は成人以降では有意差が認められず、回答者が本人以外の場合、ありの割合が見かけ上低かった影響が考えられる。

4. 家族歴について

胆石症の家族歴¹⁴⁾を指摘する報告もあるが、本研究では有意差が認められなかった。むしろ胆石症の危険因子として検討すべきである。

がんの家族歴について表2に示さなかったが、本研究のオッズ比は、患者：対照①で2.67(95%信頼区間0.99~8.32)であった。男性を加えた90例では3.14と有意で(p<0.01)あった¹⁷⁾が、特に女性の患者群で不明の割合が高く、説明変数に加えられなかった。Fernandez²⁷⁾の研究では、胆嚢がん患者で胆嚢がんの家族歴ありのオッズ比は13.9であった。今後、例数を増やして再検討したい。

5. 妊娠・出産状況等について

チリ国内の de Aretxabala¹³⁾の調査では、妊娠および出産回数5回以上のオッズ比が高かった。彼らの調査地区では、いわゆる‘Mapuche’族が患者群の26%を占め、本研究の6.8%より高かった。しかし、民族についてのマッチングや多重ロジスティック・モデルによる成績ではない。‘Mapuche’族が早婚かつ多産で、病院にかかりにくいため、見かけ上対照群中の割合が低かった可能性を否定できない。

経口避妊薬を胆石症との関連について、高リスクと考える報告が多い^{7,28,29)}。しかし、WHOの調査³⁰⁾では常時服用者のオッズ比は0.64であった。本研究では表1【V】エストロゲン製剤、【VI】ホルモン療法および経口避妊薬のオッズ比はすべて1未満で、それぞれの相関が高いものの、ホルモン療法のみ有意差が認められた。しかし、ありと答えた者では教育年数7年以上の割合が有意に高く、教育程度による影響を受けていると考えられる。なお、WHOの調査では recall bias²⁹⁾による影響が指摘されている。

6. 食習慣について

油っこい物が好きな者⁹⁾を高危険とする報告がある。本研究でフライ類摂取1日1回以上のオッズ比は、患者：対照②で有意であったが、患者：対照①では有意ではなかった。胆石症の危険因子

ではあるものの、胆石の形成と無関係に胆嚢がん単独の危険因子かどうか、議論の余地が残されよう。

カロリー摂取量について、第4四分位の第1四分位に対するオッズ比が有意であったと報告¹¹⁾されている。肥満が胆石症^{14,28)}の危険因子であることから当然と言えるが、これも独立した胆嚢がんの危険因子かどうか、今後の検討に待つ必要がある。

緑色唐辛子は乾燥させると赤く変色する。唐辛子の摂取を両方とも同時に説明変数として取り込むと、両者とも有意性が消失した。Kendallの相関係数³¹⁾ $\tau=0.773$ ($p<0.001$)と、内部相関が高かったためと考えられる。また、患者：対照②のオッズ比の方が高いものの、対照①：②では有意でなかった。したがって、唐辛子の摂取は胆石症とも無関係ではないが、さらに胆嚢がんとの関係も強く疑われる。

胆嚢がんとの関係を示唆したのは、チリのMedianaら³²⁾による83年の研究に逆上る。消化器がんおよび対照群60例ずつを検討したが、胆嚢がんの例数、唐辛子摂取のオッズ比等詳細は明示されていない。

Carrilloら³³⁾は胃がん患者のオッズ比について、唐辛子の時々摂取は3.36、常時摂取は9.22、刺激感を楽しむ者は9.75であったと報告している。唐辛子摂取と悪性新生物との関連性について指摘した患者—対照研究は他にはなく、胆嚢がんとの関連性を具体的に明らかにしたのは、本研究が初めてである。

7. 唐辛子とカプサイシンについて

唐辛子 (*Capsicum*) の辛味の主要成分はカプサイシン (*Capsaicin*) と呼ばれ、乾燥重量のわずかに0.1~1.0%を占めるに過ぎない³⁴⁾。唐辛子抽出物の胃および肝臓の腫瘍に対するプロモーター作用が報告³⁵⁾されており、カプサイシンはマウスの直腸に良性腫瘍を生じさせ³⁶⁾、MNNGに対して共腫瘍原性を持ち³⁷⁾、小核試験が陽性³⁸⁾であることが知られている。しかし、小核試験が陰性³⁹⁾との報告もあり、Ames試験の結果も一致していない⁴⁰⁾。最近、カプサイシン⁴¹⁾および唐辛子抽出物⁴²⁾が既知の物質の突然変異原性を抑制したことも報告され、議論はますます活発になってきている。

すなわち、唐辛子抽出物およびカプサイシンは、いわゆる「両刃の剣」⁴⁰⁾であり、実験系もさまざまであるため、統一的な見解は出されていない。チリ女性の胆嚢がんに関しては、胆石の存在下において便秘とともに、唐辛子の摂取が危険因子である可能性が高い。しかし、両者は未知の真の危険因子との関係が強いために、単に見かけ上の関連性が検出された可能性も否定できない。また、カプサイシン以外の成分が、胆嚢がんに関与している可能性も否定できない。本研究は、関連する多因子⁸⁾の一部に光を当てたに過ぎないのかも知れない。

今後、実際にチリの青果市場で売られている唐辛子について、カプサイシンその他の成分を調べ、抽出物について突然変異原性および発がん性を再検討して、本研究で示唆された成績を検証していくことが必要である。

調査に御協力いただいた患者、対照者各位をはじめ、インタビューに携わったチリ大学医学部生の諸君、調査票の点検および分析を担当した公衆衛生学部の Ms. Ramona Norambuena, Mr. Emilio Decinti に感謝の意を表します。

なお本研究は、平成4~6年度の文部省科学研究費国際学術研究・がん特別調査「チリの胆道がんに関する病理学・疫学・生化学的研究」および7年度同「遺伝子レベルおよび環境疫学からみたチリの胆嚢がんの成因研究」の一つとして実施された。研究をまとめるにあたって御助言をいただいた同総括班代表研究者 富永祐民博士に深甚の謝意を表します。

(受付 '96.4.30)
採用 '96.11.25)

文 献

- 1) 山本正治, 遠藤和男, 陳 偉師. 胆道癌死亡の地域集積性. 日本医事新報, 1988; No. 3356: 43-46.
- 2) Chen W, Endoh K, Yamamoto M. International comparison of the mortalities of biliary tract cancer. J Aichi Med Univ Assoc, 1990; 18: 187-192.
- 3) Serra I, et al. Biliary-tract cancer in Chile. Int J Cancer. 1990; 46: 965-971.
- 4) Endoh K, et al. Epidemiology of biliary tract cancer in Japan: Descriptive studies. Acta Med Biol, 1993; 41: 113-125.
- 5) 厚生省大臣官房統計情報部編. 平成5年人口動態統計, 上巻. 東京, 1995; 288-289.
- 6) Diel AK. Epidemiology of gallbladder cancer: A

- synthesis of recent data. JNCI, 1980; 65: 1209-1214.
- 7) Yamamoto M, et al. Epidemiology of biliary tract cancer in Japan: Analytical studies. *Acta Med Biol*, 1993; 41: 127-138.
 - 8) 山本正治, 他. 胆嚢癌発生の多因子説. *日本医事新報*, 1991; No. 3531: 23-26.
 - 9) Kato K, et al. A case-control study of biliary tract cancer in Niigata prefecture, Japan. *Jpn J Cancer Res*, 1989; 80: 932-938.
 - 10) Zatonski WA, et al. Risk factors for gallbladder cancer: A Polish case-control study. *Int J Cancer*, 1992; 51: 707-711.
 - 11) Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J. A population-based case-control study of cancer of the bile duct and gallbladder cancer in Quebec, Canada. *Rev Epidemiol Sante Publ*, 1993; 41: 107-112.
 - 12) Moerman CJ, de Mesquita BB, Runia S. Smoking, alcohol consumption and the risk of cancer of the biliary tract; A population-based case-control study in the Netherlands. *Eur J Cancer Prev*, 1994; 3: 427-436.
 - 13) de Aretxabala XU, et al. Gallbladder cancer: A case control study. *Rev Med Chil*, 1995; 123: 581-586.
 - 14) Strom BL, et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer*, 1995; 76: 1747-1756.
 - 15) 富永祐民. 胆道癌の疫学的研究. *胆と膵*, 1980; 1: 1611-1622.
 - 16) Lowenfels AB, et al. Gallstone growth, size, and the risk of gallbladder cancer: An interracial study. *Int J Epidemiol*, 1989; 18: 50-54.
 - 17) 遠藤和男, 他. チリにおける胆嚢がんの患者—対照研究について (第2報). *日本公衛誌*, 1995; 42 (10): 795.
 - 18) Serra IC, et al: Cáncer vesicular: Estudio de casos y controles en Chile. *Rev Chil Cir*, 1996; 48: 143-151.
 - 19) Prentice R. Use of the logisitic model in retrospective studies. *Biometrics*, 1976; 32: 599-606.
 - 20) McNemar Q. Note on the sampling error of the differences between correlated proportions or percentages. *Psychometrika*, 1947; 12: 153-157.
 - 21) Miettinen OS. Estimation of relative risk from individually matched series. *Biometrics*, 1970; 26: 75-86.
 - 22) Mantel N. Chi-square tests with one degree of freedom; extensions of the Mantel-Haenszel procedure. *J Am Stat Assoc*, 1963; 58: 690-700.
 - 23) Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *JNCI*, 1959; 22: 719-748.
 - 24) 高木廣文. HALBOU-4 マニュアル, Ⅲ. 多変量解析編. 京都: 現代数学社, 1994; 124-157.
 - 25) 赤池弘次. 情報量規準 AIC とは何か——その意味と将来への展望. *数理科学*, 1976; 153: 5-11.
 - 26) Lorusso D, et al. Cholelithiasis in inflammatory bowel disease. A case-control study. *Dis Colon Rectum*, 1990; 33: 791-794.
 - 27) Fernandez E, et al. Family history and the risk of liver, gallbladder, and pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1994; 3: 209-212.
 - 28) Scragg RKR, McMichael AJ, Seamark RF. Oral contraceptives, pregnancy, and endogenous oestrogen in gallstone disease—A case-control study. *Br Med J*, 1984; 288: 1795-1799.
 - 29) Milne R, Vessey M. The association of oral contraception with kidney cancer, colon cancer, gallbladder cancer (including extrahepatic bile duct cancer) and pituitary tumours. *Contraception*, 1991; 43: 667-693.
 - 30) WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Combined oral contraceptives and gallbladder cancer. *Int J Epidemiol*, 1989; 18: 309-314.
 - 31) Kendall MG. A new measure of rank correlation. *Biometrika*, 1938; 30: 81-83.
 - 32) Mediana E, et al. Factores asociados a la production de canceres digestivos. *Jornadas Chilenas de Salud Publica*, 1984; 4: 222.
 - 33) Carrillo LL, Avila MH, Dudrow R. Chili pepper consumption and gastric cancer in Mexico: A case-control study. *Am J Epidemiol*, 1994; 139: 263-271.
 - 34) Govindarajan VS, Sathyanarayana MN. Capsaicin—Production, technology, chemistry, and quality. Part V. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1991; 29: 435-474.
 - 35) Agrawal RC, et al. Tumour-promoting effect of chilli extract in BALB/c mice. *Int J Cancer*, 1986; 38: 689-695.
 - 36) Toth B, Gannett P. Carcinogenicity of lifelong administration of capsaicin of hot pepper in mice. *In Vivo*, 1992; 6: 59-63.
 - 37) Kim JP, et al. Co-carcinogenic effects of several Korean foods on gastric cancer induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *Jpn J Surg*, 1985; 15: 427-437.
 - 38) Lawson T, Gannett P. The mutagenicity of capsaicin and dihydrocapsaicin in V79 cells. *Cancer Lett*, 1989; 48: 109-113.
 - 39) Nagabhushan M, Bhide SV. Mutagenicity of chili extract and capsaicin in short-term tests. *Environ Mutagen*, 1985; 7: 881-888.
 - 40) Surh YJ, Lee SS. Capsaicin, a double-edged sword: Toxicity, metabolism, and chemopreventive potential. *Life Science*, 1995; 56: 1845-1855.

- 41) Azizan A, Blevins RD. Mutagenicity and antimutagenicity testing of six chemicals associated with the pungent properties of specific spices as revealed by the Salmonella/microsomal assay. *Arch Environ Contam Toxicol*, 1995; 28: 248-258.
- 42) Surh YJ, et al. Chemoprotective effects of capsaicin and diallyl sulfide against mutagenesis or tumorigenesis by vinyl carbamate and N-nitrosodimethylamine. *Carcinogenesis*, 1995; 16: 2467-2471.

RISK FACTORS FOR GALLBLADDER CANCER IN CHILEAN FEMALES

Kazuo ENDOH*, Hiroto NAKADAIRA*, Osamu YAMAZAKI*, Masaharu YAMAMOTO*
Kazuo TAJIMA^{2*}, Ivan SERRA C^{3*}, Alfonso CALVO B^{4*}, Sergio BAEZ V^{4*}

Key words: Gallbladder cancer, Case-control study, Risk factor, Dose-response relationship, Constipation, Chili pepper consumption

A case-control study of gallbladder cancer was conducted with 90 Chilean cases registered at one hospital in Santiago city, Chile from January, 1992 to August, 1994. Controls were selected among outpatients of the hospital who received abdominal echography. Each case was assigned 2 age- and sex-matched controls; either with or without gallstone(s). Study subjects were all directly interviewed by well-trained medical students.

The present study focused on 74 female pairs and the following findings were obtained:

- 1) Odds Ratio(OR)s were significantly high for education years less than or equal to 6, body mass index greater than or equal to 24.0, constipation, and consumption of egg, fried meals, green and red chili. Chili pepper consumption of both types in cases showed significantly elevated risks with higher frequency.
- 2) While high ORs were observed, biliary symptoms such as dyspepsia and past history of cholelithiasis were strongly involved with present gallstone(s) and may not be independent factors for gallbladder cancer.
- 3) Significantly low ORs were seen for past history of intestinal parasitosis and surgical operation, hormone therapy, all industrial workers and workers in clothes & textile industry. However results may be influenced by more years of education or recall bias.
- 4) When a conditional logistic model was applied and controls with gallstone(s) were taken as reference, those with the habit of constipation showed a significantly high risk of 2.10 (95%CI: 1.01-4.38), and the consumers of red chili with a frequency ≥ 1 time/day had elevated risks of 2.16 (1.27-3.66) *vs* those < 1 time/day and 4.66 (1.63-13.40) *vs* non-consumers, respectively.

From the above results, the occurrence of gallbladder cancer in Chilean females may be related to constipation and chili pepper consumption, based on the presence of gallstone(s). Further investigations are needed to elucidate whether these are actual risk factors or whether only a false association was detected.

* Department of Hygiene and Preventive Medicine, Niigata University School of Medicine

^{2*} Division of Epidemiology, Aichi Cancer Center Research Institute

^{3*} School of Public Health, Chile University

^{4*} Department of Surgery, Sótero del Río Hospital