

Serum Ferritin and Stomach Cancer Risk among A-Bomb Survivors

Suminori Akiba, M.D.; Kazuo Neriishi, M.D.;
William J. Blot, Ph.D.; Michinori Kabuto, D.H.Sc.;
Richard G. Stevens, Ph.D.; Hiroo Kato, M.D.;
Charles E. Land, Ph.D.

RERF Technical Report Series

Technical reports are the basic medium for reporting of original research carried out at the Radiation Effects Research Foundation. Reports in this series receive both internal and external peer review and may serve as the basis for publication in the open scientific literature, in part or in toto. Although they may be quoted and cited, these reports are considered to be internal publications of the Foundation. Copies are available upon request from: Editorial Office, RERF, 5-2 Hijiyama Park, Minami-ku, Hiroshima, 732 Japan.

Beginning in 1989, the RERF Technical Report Series is no longer being published in the traditional Japanese-English bilingual format. However, major reports continue to be available in both languages as separate publications. Selected reports of a highly specialized nature, for which there is presumably less general interest, are produced only in English with an extended Japanese summary.

In this way, the Foundation will be able to more expeditiously report recent findings on the late biological effects of exposure of man to ionizing radiation resulting from the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki.

1989年から、放射線影響研究所の業績報告書は、従来の日英両文を併記した方式では発行しない。主要な報告書については、今後も日英両文で印刷するが、それぞれ別に発行する。内容が高度に専門的であり、一般の関心が少ないと思われる報告書については英文のみとし、日本語の要約を添付する。

これにより、広島・長崎の原爆電離放射線被曝の人体に及ぼす晩発性生物学的影響に関する最近の知見を今までよりも速やかにお知らせできることと思う。

The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.

原爆被爆者における血清フェリチンと胃癌リスク§ Serum Ferritin and Stomach Cancer Risk among A-Bomb Survivors

秋葉澄伯¹, 鎌石和男², William J. Blot*, 兜 真徳[†], Richard G. Stevens[‡],
加藤寛夫¹, Charles E. Land**

¹疫学部及び²臨床研究部

要 約

1973-83年に広島と長崎の原爆被爆者固定集団から発生した223例の胃癌症例と、84例の肺癌症例、及び対照385例について、1970-72年及び1977-79年に採られた保存血清を用いて、血清フェリチン、トランスフェリン、セルロプラスミンレベルを免疫学的に測定した。解析の結果、胃癌のリスクが血清フェリチンレベルの低いものに増加していることが判明し、対象者をフェリチンレベルに基づいて五つの群に分けた場合、最低値の群では最高値群に比べ、3倍以上の胃癌リスクの増加が認められた。血清フェリチン濃度の平均値は、胃癌群では対照群に比べ8%低かった。リスクは、採血と胃癌の発生との間の期間の長さにかかわらず高くなっており、胃癌の診断の5年以上前に採られた血清において血清フェリチン濃度の低値を示した者にもリスクは高かった。また、採血の約10年以上前に無酸症と診断された者で、血清フェリチン濃度が低いと胃癌のリスクが特に高くなっていることが分かった。トランスフェリンやセルロプラスミンは、胃癌リスクに対し、フェリチンから独立した影響はなかった。肺癌リスクはこれら三つの血清蛋白と関連していなかった。

§全文の日本語訳は別に発行する。

*米国癌研究所癌病因学部門生物統計部、**同放射線疫学部；†国立公害研究所環境保健部環境心理研究室；‡Washington州 Richland, Battelle Pacific Northwest 研究所。

Serum Ferritin and Stomach Cancer Risk among A-Bomb Survivors[§]

Suminori Akiba, M.D.¹; Kazuo Neriishi, M.D.²;
William J. Blot, Ph.D.*; Michinori Kabuto, D.H.Sc.[†];
Richard G. Stevens, Ph.D.[‡]; Hiroo Kato, M.D.¹;
Charles E. Land, Ph.D.**

Departments of ¹Epidemiology and ²Clinical Studies

Summary

Using stored serum samples collected from 1970-72 and/or from 1977-79, serum ferritin, transferrin, and ceruloplasmin levels were immunologically determined for 233 stomach cancer and 84 lung cancer cases diagnosed from 1973-83 and for 385 matched controls from a fixed population of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. Elevated stomach cancer risk was associated with low serum ferritin levels, with more than a threefold excess among those in the lowest quintile as compared to the highest ferritin quintile. The average serum ferritin concentration was 8% lower in the stomach cancer cases than in the controls. Risk did not vary with the time between blood collection and stomach cancer onset, remaining high among those with low ferritin levels five or more years before cancer diagnosis. Low ferritin combined with achlorhydria, diagnosed about 10 years before the blood collection and up to 25 years before cancer diagnosis, was an exceptionally strong marker of increased stomach cancer risk. No effect of transferrin or ceruloplasmin independent of ferritin was observed on gastric cancer risk. Lung cancer risk was not related to these three serum proteins.

Introduction

As part of case-control investigations to evaluate the role of micronutrients in stomach and lung cancer occurrence among atomic bomb survivors,¹ serum levels of ferritin, transferrin, and ceruloplasmin were determined. The first two are known to reflect the amount of available iron stored in the body and total

[§]Full Japanese text will be available separately.

*Biostatistics Branch, and **Radiation Epidemiology Branch, Division of Cancer Etiology, National Cancer Institute, Bethesda, Md. †Section of Environmental Psychophysiology, Department of Environmental Health, Japan National Institute for Environmental Studies, Ibaragi, Japan. ‡Battelle Pacific Northwest Laboratories, Richland, Wash.

iron-binding capacity, respectively. The last one is a copper-binding protein. All are related to oxidant or antioxidant activity and are suspected of playing a role in cancer development.^{2,3} Herein we report the relationship of these serum proteins to stomach and lung cancer risks.

Materials and Methods

Study population

Since 1958, a program of biennial medical examinations has been implemented on a cohort of 20,000 Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors at RERF clinics.⁴ During the period 1973–83, 265 stomach cancer and 101 lung cancer cases were either identified by the Hiroshima and Nagasaki tumor and tissue registries or found in RERF mortality files^{5–7} among cohort members whose serum samples had been collected from 1970–72 and subsequently had been stored at -60°C to -70°C .

These cohort members were stratified by city, sex, and age at examination (in 4-year categories), as well as by year and month of blood collection. From each stratum with at least one stomach and/or lung cancer case, the same number of controls as cancer cases was randomly selected. Ineligible as controls were those who had died before the date of diagnosis of the earliest case in that stratum. When controls were not available in a stratum, they were selected from neighboring stratum within the same sex and city.

For about one-third of the selected cases, serum samples were also collected in 1977–79 and stored at that time. Those samples were also included in this study. When the controls for the corresponding cases did not have any 1977–79 serum samples, additional controls were selected from among those with serum samples collected in both time periods.

The volumes of the serum samples were determined by visual inspection after they were transferred to a deep freezer (with the temperature maintained at -20°C). Thirty-two stomach cancer cases and 17 lung cancer cases found to have volumes less than 1.0 ml by such measurements were dropped from the study because the amount was insufficient for homogenization and for a series of other measurements including those for retinol, selenium, and zinc. (The results of the analyses on the relationship of those micronutrients to cancer risk will be reported elsewhere.) The 69 controls with volumes less than 1.0 ml were replaced with other control subjects with sufficient volumes of stored serum.

Laboratory analysis

The serum samples obtained in 1970–72 from study participants were kept in glass tubes at -60°C to -70°C in Hiroshima. (The serum samples collected at the Nagasaki clinic had been shipped to Hiroshima frozen in dry ice immediately after serum separation.) All blood samples were thawed in July 1982 when the Hiroshima freezer was accidentally disconnected from the power supply, and storage temperatures rose to room temperature, staying at this level for

about four days. Serum samples collected between 1977–79 were stored at each laboratory at -60°C to -70°C . The samples selected for this study were shipped frozen to the Hiroshima laboratory in 1986 and were kept at -20°C thereafter. Serum specimens were identified by number only to ensure masking of the disease status.

The concentration of each protein was determined at the RERF Hiroshima laboratory. Ceruloplasmin and transferrin levels were determined by radial immunodiffusion using Nor-Partigen ceruloplasmin and Nor-Partigen transferrin, respectively (Hoechst Behring, Frankfurt, West Germany). Five microliters of serum or standard solution was added to each cell and incubated for 48 hours at room temperature, and then the diameter of the precipitation ring was measured. The protein concentration was determined by interpolation of the results from the standard solution measurements.

Serum ferritin levels were determined by radioimmunoassay using a Spacferitin Kit (Dai-ichi Radioisotope Institute, Tokyo, Japan). The assay procedure was as follows: Twenty-five microliters of serum or standard solution was added to the tube coated with antiferritin rabbit antibody. Then $500\ \mu\text{l}$ of phosphate-buffered saline was added, and the tube was gently shaken and incubated for 2–3 hours at room temperature. After washing once or twice, $500\ \mu\text{l}$ of ^{125}I -labeled antiferritin antibody was added to the solution, and this was incubated overnight at room temperature, after which radioactivity was determined with a liquid scintillation counter. The ferritin concentration was determined by interpolating the results from the standard solution measurements.

Ancillary data

Information on radiation dose received from the A-bombs was available for almost all cohort members. Smoking status was obtained for most, based on surveys of the cohort members in the late 1960s.⁸ Finally, achlorhydria had been determined for cohort members, independently of this study, in 1959–62 by tubeless gastric analysis (Diagnex Blue, Squibb and Sons, New York, USA).⁹

Statistical analyses

Odds ratios (OR) were calculated as measures of the association between stomach or lung cancer risk and the different serum protein levels. Estimates of the ORs and corresponding significance tests were obtained by conditional logistic regression analysis for matched data. Consecutive integers for levels of ordered categories were used in tests for trend.¹⁰

Adjusted mean differences of serum protein concentrations between cases and controls were also calculated by regression analyses, accounting for matched variables.

Results

Protein levels in sera collected from 1970–72 and/or from 1977–79 were determined for 233 stomach cancer cases and 84 lung cancer cases (Table 1A). It should be noted that the subjects having only 1977–79 samples were those who were initially thought to have both 1970–72 and 1977–79 samples, but were later found to have 1970–72 samples missing or in insufficient quantity for the assay. In this paper, we present the results from the 1970–72 blood-sample data unless otherwise stated. Table 1B shows the mean age of the subjects at the time of blood collection.

Table 1A. Distribution of stomach cancer and lung cancer case by the period of blood collection

Period of blood collection	Stomach cancer cases	Lung cancer cases	Controls
1970–72 only	137	49	231
Both periods	71	30	119
1977–79 only	25	5	35
Total	233	84	385

Table 1B. Mean age of study subjects at the time of blood collection from 1970–72

Sex	Stomach cancer cases		Lung cancer cases		Controls	
	No.	Age mean SE	No.	Age mean SE	No.	Age mean SE
Male	116	59.7 ± 1.0	45	64.3 ± 1.5	193	60.5 ± 0.8
Female	92	60.0 ± 1.2	34	59.9 ± 2.1	157	58.4 ± 1.0

SE: standard error of the mean

In both cases and controls, the serum transferrin and ceruloplasmin concentrations were approximately normally distributed, but the ferritin levels were skewed with a long upper tail. However, the ferritin levels appeared to be normalized by log transformations (data not shown), and we thus conducted analyses on the logs of the ferritin values. Before conducting risk analysis, we analyzed the data for controls only to obtain information on the determinants of serum levels of three proteins. The ferritin and transferrin concentrations were negatively correlated ($r = -0.39$). Ferritin levels were significantly higher in males (mean ± standard error: 1.93 ± 0.02 log ng/dl) than females (1.72 ± 0.03). Serum concentration was somewhat higher in females with transferrin (265.7 ± 3.2 vs 272.0 ± 4.0 mg/dl) and ceruloplasmin (30.2 ± 0.38 vs 31.0 ± 0.47 mg/dl). Differences by age were not striking, although ferritin level in females rose after age 50 to a level similar to that in males and ceruloplasmin

concentrations rose slightly at older ages. The serum ferritin level was higher ($p < 0.05$) for Hiroshima than for Nagasaki. No significant seasonal variation was found for any of the serum proteins assayed in this study. However, serum levels of all three proteins assayed here were lower for the 1977-79 period than for the 1970-72 period, with the differences statistically significant for transferrin and ceruloplasmin. Findings for the two time periods were not explained by advancing age of the subjects. However, the correlation coefficients between protein levels for the two periods were fairly high: 0.64, 0.49, and 0.48 for ferritin, transferrin, and ceruloplasmin, respectively.

In Table 2 are shown the adjusted mean levels of the three proteins in sera collected from 1970-72 for stomach cancer cases and lung cancer cases. On the average, stomach cancer cases exhibited an 8% lower ferritin level and a 4% higher transferrin level than controls, while ceruloplasmin levels were similar. The observed difference in transferrin disappeared once the correlation between ferritin and transferrin was taken into account (data not shown), but the magnitude of the difference in the ferritin level between the stomach cancer cases and their controls was not significantly modified by transferrin, sex, city, smoking habit, drinking or A-bomb radiation dose. The site of tumor within the stomach and its histology did not significantly affect the observed case-control differences, and the results obtained by excluding histologically unconfirmed cases virtually replicated the findings. There were no remarkable relationships between the protein levels and lung cancer risks.

Table 2. Difference in mean serum protein levels between lung cancer and stomach cancer cases and their controls

Nutrient	Stomach cancer		Lung cancer	
	m ± SE ^a	Difference ^b	m ± SE ^a	Difference ^b
Ferritin (log ng/ml)	1.69 ± 0.03	-8.3*	1.83 ± 0.06	-2.0
Transferrin (mg/dl)	277 ± 3.4	3.6*	264 ± 5.0	-0.54
Ceruloplasmin (mg/dl)	30.6 ± 0.37	0.04	32.0 ± 0.67	2.7

^aCrude mean and its standard errors for blood samples collected from 1970-72.

^bDifference of mean between cancer cases and controls adjusted via regression analysis including terms for age, sex, city, season of blood collection, and for smoking (the latter was considered for lung cancer cases only).

*Significant difference ($p < 0.05$)

The findings were similar in analyses of sera collected from 1977-79. When compared to the controls, average serum concentrations of ferritin were 13% ($p < 0.05$) lower, and those of transferrin were 5% ($p = 0.09$) higher for stomach cancer cases. No statistically significant differences between the lung cancer cases and controls were observed at the three serum protein levels.

As shown in Table 3, ORs of stomach cancer, according to the quintile of the serum protein levels, increased as the ferritin level decreased (p for trend was less than 0.001). Risks of stomach cancer were increased threefold or more among those with low ferritin concentrations. A reversed and statistically significant trend ($p < 0.05$) for serum transferrin level was observed, due to the negative correlation with the serum ferritin level. The mean hemoglobin level was 13.1 g/dl for both controls and stomach cancer cases. Exclusion of subjects in the lowest 10% of the hemoglobin level (≤ 12.2 g/dl for males and ≤ 10.8 for females) resulted in ORs of 3.6, 3.3, 1.5, and 1.7 for the first, second, third, and fourth quintile of serum ferritin levels, respectively, when the fifth quintile was used as a reference category. As shown in Table 4, no monotonic trend for lung cancer risk was observed. Low ORs associated with the second and third ferritin quintiles were not replicated in the data obtained from the 1977-79 serum samples. No significant association with ceruloplasmin was found for either stomach cancer or lung cancer. The results shown in Tables 3 and 4 were not substantially changed by sex.

To examine the effect of elapsed years from blood collection to cancer onset, the cases were divided by the years between blood collection and cancer diagnosis. Lower ferritin levels for stomach cancer cases were observed regardless of the years elapsed since blood collection (Table 5), and the variation of the case-control differences in serum ferritin levels among the four follow-up intervals was not statistically significant. Similar results were found using the 1977-79 sera, where ferritin levels were lower for stomach cancer diagnosed both within 2.5 and after 2.5 years of blood collection. Significantly lower ferritin concentrations were also found among stomach cancer patients whose 1977-79 serum samples were taken after their cancer diagnosis.

For lung cancer cases with blood samples taken within three years of cancer onset, statistically the serum ceruloplasmin level was significantly higher when compared to controls (Table 5). But this finding was not replicated in the 1977-79 serum samples.

From 1958-60 the presence (or absence) of achlorhydria was determined for a sample of Adult Health Study members, half of whom were included in the present study. The means \pm standard error of the serum ferritin levels (log ng/ml) were 1.9 ± 0.05 and 1.5 ± 0.09 for male and female achlorhydria control subjects, respectively, and 2.1 ± 0.05 and 1.8 ± 0.07 for male and female controls with normal gastric acidity, respectively. Table 6 shows that elevated ORs for stomach cancer were associated both with achlorhydria and low serum ferritin. For the subjects with high ferritin levels (quintiles 4 and 5), the presence of achlorhydria 10 years before raised the stomach cancer risk by 3.7 times. If the subjects were achlorhydric and also had low ferritin levels, the risk was increased by more than tenfold.

Table 3. Odds ratios of stomach cancer by quintile of serum protein level

Nutrient ^a	Quintile					p for trend
	1 Low	2	3	4	5 High	
Ferritin						
OR ^b	3.6	2.9	1.5	1.6	1.0 ^c	<0.001
95% CI ^b	1.8–7.2	1.4–6.0	0.76–3.1	0.83–3.1	—	
Transferrin						
OR	0.51	0.72	1.2	1.0	1.0 ^c	0.03
95% CI	0.26–0.99	0.38–1.3	0.67–2.2	0.57–1.9	—	
Ceruloplasmin						
OR	1.0	1.1	1.3	1.1	1.0 ^c	NS
95% CI	0.55–2.0	0.60–2.1	0.72–2.4	0.61–2.0	—	

^aMean protein levels for quintiles 1–5 were: ferritin (ng/ml)—18, 51, 76, 112, and 191; transferrin (mg/dl)—206, 242, 265, 292, and 336; and ceruloplasmin (mg/dl)—23, 27, 30, 33, and 39.

^bOdds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were obtained from conditional logistic regression analysis on the 1970–72 blood sample data.

^cReference category

NS: not significant ($p > 0.10$)

Table 4. Odds ratios of lung cancer by quintile of serum protein level

Nutrient ^a	Quintile					p for trend
	1 Low	2	3	4	5 High	
Ferritin						
OR ^b	0.85	0.12	0.50	0.61	1.0 ^c	NS
95% CI ^b	0.32–2.3	0.02–0.54	0.15–1.7	0.21–1.8	—	
Transferrin						
OR	0.76	0.84	0.53	0.73	1.0 ^c	NS
95% CI	0.24–2.4	0.28–2.6	0.16–1.8	0.25–2.1	—	
Ceruloplasmin						
OR	0.96	0.81	1.3	1.8	1.0 ^c	NS
95% CI	0.26–3.5	0.27–2.4	0.41–4.2	0.65–4.9	—	

See footnote in Table 3.

Table 5. Case-control differences in serum protein levels by years between blood collection and diagnosis^a

Nutrient	Site	Period (in years) between diagnosis and blood collection			
		0-3	3.1-6	6.1-9	9.1
Ferritin	Stomach	-0.067	-0.21*	-0.17*	-0.12*
	Lung	-0.038	-0.11	-0.071	0.051
Transferrin	Stomach	0.58	7.8	15.4*	11.0
	Lung	-5.8	10.7	9.9	-17.5
Ceruloplasmin	Stomach	-0.51	0.32	-0.84	0.68
	Lung	4.7*	-0.31	1.2	-0.53

*p < 0.05

^aValues given are adjusted differences in nutrient concentrations between cases and controls in sera collected from 1970-72, obtained via regression analysis including adjustment for age, sex, city, and smoking (the latter was considered for lung cancer cases only).

Table 6. Stomach cancer risk as estimated by serum ferritin level and the presence of achlorhydria

Ferritin level	Achlorhydria	Case	Control	OR ^a	95% CI ^a
4th and 5th quintile	-	5	26	1.0 ^b	—
	+	17	20	3.7	0.61-22.9
1st and 2nd quintile	-	7	21	2.1	0.19-24.2
	+	27	26	10.5	1.49-75.9

^aOdds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were obtained from conditional logistic regression analysis on the 1970-72 blood sample data.

^bReference category.

Discussion

This case-control study using serum collected before cancer diagnosis revealed a higher stomach cancer risk for subjects with relatively low iron stores as measured by serum ferritin concentration. The risk persisted regardless of the time between cancer onset and blood collection and was even higher for patients who were diagnosed with achlorhydria about 10 years before the serum sampling and thus up to 25 years before cancer diagnosis.

Two previous investigations involving analyses of stored sera have reported increased cancer risks among persons with high rather than low iron stores. Stevens et al¹¹ found significantly higher prediagnosis ferritin levels in sera taken from 70 subjects who subsequently developed liver cancer. The study

was conducted in Taiwan, where hepatitis B virus (HBV) infection is prevalent, and indeed 16% of the studied population was HBV surface antigen positive. HBV infection is a strong risk factor for liver cancer,¹² and may destroy liver and possibly reticuloendothelial cells, releasing ferritin from them to the blood stream.^{13,14} As for stomach cancer, the relationship with serum ferritin concentration found in Taiwan¹⁵ was similar to our findings. In the United States, serum iron levels were significantly elevated in men who developed cancer from 4 to 15 years after blood collection.¹⁶ Excesses were noted among males who developed esophageal, colorectal, lung or bladder cancer, whereas a 6% decrease was found among eight men with stomach cancer.

The negative correlation between serum ferritin concentration and stomach cancer risk described in our paper, as well as in the two previous investigations, may at least partially be explained by an involvement of hypo- or achlorhydria, which often accompanies chronic atrophic gastritis (CAG),¹⁷ a condition which is strongly suspected to be related to stomach cancer risk.^{18,19} Hypo- or achlorhydria reduces the absorption rate of nonheme iron. Nonheme iron represents by far the largest amount of dietary iron, occurs mainly in a ferric form in foods, is reduced to ferrous form mainly in the stomach and is absorbed via the duodenum and upper jejunum. Iron deficiency resulting from poor absorption can be detected by a serum ferritin assay, whereas hemoglobin levels and blood cell counts remain within normal ranges.²⁰⁻²² Indeed, our data showed the serum ferritin level to be lower among controls with previously diagnosed achlorhydria than among those without such a diagnosis.

Assuming that a low serum ferritin level indicates the existence of CAG, the observed interactive effect between low serum ferritin and achlorhydria can be considered to indicate that the duration of CAG is a strong risk factor for gastric cancer. It then can be easily imagined that those with the lowest serum ferritin from 1970-72 and exhibiting achlorhydria from 1958-60 have the longest duration of CAG and that those without either condition have the shortest duration.

Ferritin level is known to be elevated in the sera of some lung cancer patients.²³ The failure to find high serum ferritin in lung cancer patients in this study suggests that it is difficult to detect serum ferritin produced by the tumor cells at a very early stage of lung cancer.

It is also possible that low prediagnosis serum ferritin levels in the stomach cancer patients were due to bleeding from antecedent or undetected lesions of stomach cancer.²⁴ However, the observed low serum ferritin levels cannot be entirely attributable to the presence of tumors at the time of blood collection, because the association with ferritin was observed even in sera collected five years before stomach cancer diagnosis.

We did not have extensive information on the dietary habits of the cancer cases and controls, but data was available on 22 major food items. The weekly frequency of intake of these items was obtained through interviews at the time of routine clinical examination from 1964-68. None of the food items was significantly related to gastric cancer risk. Average iron intake, calculated as a weighted sum of the frequency of each food item with a weight determined by a professional nutritionist, was only slightly related to the cancer risk and was not associated with serum ferritin level.

Although the serum protein levels found in this study were within normal ranges, the mean levels of three serum proteins were higher in the 1970-72 samples than in the 1977-79 samples. This is thought to be due to evaporation of the water content from the samples during storage and/or accidents. The amount of water lost from the serum samples may vary from sample to sample depending on the length of storage, shape (diameter) of the vial, tightness of cap, volume of the serum sample, and so on. Unfortunately, the amount of water lost during the storage period is not available and, therefore, it is impossible to assess its effects on our findings directly. It seems unlikely, however, that this resulted in the observed difference of serum ferritin between stomach cancer cases and controls. No differences were observed for lung cancer cases, similar case-control differences were found in the analyses of the 1970-72 and 1977-79 blood samples, and the samples for cases and controls were kept in the same freezers. Furthermore, if such random errors could be eliminated, the estimated difference of serum ferritin levels between cases and controls would become greater rather than less because random errors contained in a data set are known to dilute the results.

In this study, the blood samples were taken at various hours after meals. However, it is unlikely that the timing of blood collection affected the results presented in this paper, because the serum ferritin level is maintained at a rather stable level and has no marked day-to-day variation,²⁵ suggesting little, if any, acute effect of dietary intake. Furthermore, seasonal variation was not found in this study.

In summary, the findings dispel the notion that higher iron stores increase the risk of stomach cancer as they are purported to do for liver and possibly other cancers. Instead, higher stomach cancer risk was associated with low blood ferritin concentrations. Further investigation is needed to clarify whether the association is real, and if so, whether the low prediagnosis iron level is simply a consequence of CAG or an etiologic cofactor in stomach carcinogenesis. In either case, it appears as if serum ferritin may, in combination with other indicators of CAG, serve as a useful marker of subsequent stomach cancer risk.

Acknowledgments

The authors are grateful to Dr. Hitomi Hayabuchi for nutrient intake calculation, to Takeshi Matsuzaki, Hisato Watanabe, and Kenichiro Ishii for technical assistance, and to Akiko Tamagawa for manuscript preparation. R.G.S. was supported by the Office of Health and Environmental Research of the US Department of Energy under contract DE-AC06-76RLO-1830.

References

1. Kabuto M, Neriishi K, Shidoji Y, Soda M, Kato H, Akiba S, Blot WJ, Prentice RL, Hosoya N, Suzuki T, Takemoto T, Land CE: Nutrients in relation to cancer risk. A prospective epidemiologic study using stored sera. RERF RP 10-85
2. Dormandy TL: Free-radical oxidation and antioxidants. *Lancet* 1:647-50, 1978
3. Ames BN: Dietary carcinogens and anticarcinogens. *Science* 221:1256-64, 1983
4. Sawada H, Kodama K, Shimizu Y, Kato H: Adult Health Study Report 6. Results of six examination cycles, 1968-80, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 3-86
5. Hiroshima Tumor Statistics Committee: Cancer incidence in Hiroshima. In *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. V*. Lyon, France, 1987. IARC Scientific Publications, No. 88
6. Nagasaki Tumor Registry Committee: Cancer incidence in Nagasaki. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IV*. Ed by J. Waterhouse, C. Muir, K. Shanmugaratnam, J. Powell. Lyon, France, IARC Publication No. 42, 1982
7. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Preston DL, Fujita S, Pierce DA: Life Span Study Report 11. Part I. Comparison of risk coefficient for site-specific cancer mortality based on the DS86 and T65DR shielded kerma and organ doses. RERF TR 12-87
8. Kopecky KJ, Nakashima E, Yamamoto T, Kato H: Lung cancer, radiation, and smoking among A-bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 13-86
9. Knittle JL: ABCC-NIH Adult Health Study, Hiroshima, 1959. Achlorhydria. ABCC TR 11-60
10. Lubin J: A computer program for the analysis of matched case-control studies. *Comput Biomed Res* 14:138-43, 1981
11. Stevens RG, Beasley RP, Blumberg BS: Iron-binding proteins and risk of cancer in Taiwan. *JNCI* 76(4):605-10, 1986
12. Trichopoulos D, Kremastinou J, Tzonou A: Does hepatitis B cause hepatocellular carcinoma? In *Host Factors in Human Carcinogenesis*. Ed by B. Armstrong, H. Bartsch. Lyon, France, IARC Scientific Publications 39:317-32, 1982
13. Jacobs A, Worwood M: Ferritin in serum clinical and biochemical implications. *N Engl J Med* 292:951-6, 1975
14. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA: A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 290:1213-6, 1973
15. Stevens RG: Unpublished data

16. Stevens M, Jones YD, Micozzi MS, Taylor PR: Body iron stores and the risk of cancer. *N Engl J Med* 319:1047-52, 1988
17. Richardson CT: Gastritis. In *Cecil's Textbook of Medicine*. Ed by J.B. Wyngaarden, L.H. Smith. Philadelphia, WB Saunders Co., 1985
18. Nomura A: Stomach. In *Cancer Epidemiology and Prevention*. Ed by D. Schottenfeld, J. Fraumeni. Philadelphia, WB Saunders Co., 1982
19. MacDonald JS, Cohn I, Gunderson LL: Cancer of the stomach. In *Cancer, Principle and Practice of Oncology*. Ed by V.T. Devita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia, JB Lippincott Co., 1985
20. Hallberg L: Bioavailability of dietary iron in man. *Ann Rev Nutr* 1:123-47, 1981
21. Hillman RS, Finch CA: Drugs effective in iron-deficiency and other hypochromic anemias. In *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed by A.G. Gilman, L.S. Goodman, T.W. Rall, F. Murad. New York, MacMillan Publishing Co., 1980
22. Finch CA, Huebers H: Medical progress. Perspectives in iron metabolism. *New Engl J Med* 306:1520-8, 1982
23. Gail MH, Muenz L, McIntire KR, Radovich B, Braunstein G, Brown PR, Deftos L, Dnistrian A, Dunsmore M, Elashoff R, Geller N, Go KLW, Hirji K, Klauber MR, Pee D, Petroni G, Schwartz M, Wolfson AR: Multiple markers for lung cancer diagnosis: Validation of models for advanced lung cancer. *JNCI* 76:805-16, 1986
24. Harju E, Lindbergs H: Lack of iron stores in patients with disease of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 161:362-6, 1985
25. Pilon VA, Howanitz PJ, Howanitz JH, Domres N: Day-to-day variation in serum ferritin concentration in healthy subjects. *Clin Chem* 27:78-82, 1981

原爆被爆生存者における血清フェリチンと胃癌リスク

Serum Ferritin and Stomach Cancer Risk among A-Bomb Survivors

秋葉澄伯, 鍊石和男, William J. Blot, 兜 真徳, Richard G. Stevens, 加藤寛夫,
Charles E. Land

放影研業績報告書シリーズ

RERF Technical Report Series

業績報告書は、放射線影響研究所で行われたオリジナルな研究を報告するためのものである。このシリーズに含まれる報告書は、研究所内外の専門家による検討を受けたものであり、その一部又は全文は学術雑誌への投稿原稿としても用いられる。本報告書を引用したり、参考文献として言及しても差し支えないが、本報告書自体は当研究所の内部出版物である。報告書の入手を希望される場合は、〒732 広島市南区比治山公園5-2 放影研編集課あてにお申し込み下さい。

1989年から、放射線影響研究所の業績報告書は、従来の日英両文を併記した方式では発行しない。主要な報告書については、今後も日英両文で印刷するが、それぞれ別に発行する。内容が高度に専門的であり、一般の関心が少ないと思われる報告書については英文のみとし、日本語の要約を添付する。

これにより、広島・長崎の原爆電離放射線被曝の人体に及ぼす晩発性生物学的影響に関する最近の知見を今までよりも速やかにお知らせできることと思う。

放射線影響研究所(元 ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足した。その経費は日米両国政府の平等分担とし、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって充てる。

原爆被爆生存者における血清フェリチンと胃癌リスク[§]

Serum Ferritin and Stomach Cancer Risk among A-Bomb Survivors

秋葉澄伯¹，鎌石和男²，William J. Blot^{*}，兜 真徳[†]，Richard G. Stevens[‡]，
加藤寛夫¹，Charles E. Land^{**}

¹疫学部及び²臨床研究部

要約

1973—83年に広島と長崎の原爆被爆者固定集団から発生した233例の胃癌症例と84例の肺癌症例及びその対照385例について、1970—72年及び1977—79年に採られた保存血清を用いて、血清フェリチン、トランスフェリン、セルロプラスミンレベルを免疫学的に測定した。解析の結果、胃癌のリスクが血清フェリチンレベルの低い者に増加していることが判明し、対象者をフェリチンレベルに基づいて五つの群に分けた場合、最低値群では最高値群に比べ、3倍以上の胃癌リスクの上昇が認められた。血清フェリチン濃度の平均値は、胃癌群ではその対照群に比べ8%低かった。リスクは、採血と胃癌の発生との間の期間の長さにかかわらず高くなっており、胃癌発生の5年以上前に採られた血清において血清フェリチン濃度の低値を示した者にもリスクは高かった。また採血の約10年前及び胃癌診断の25年前に無酸症の有無が検査されているが、このデータを用いて解析したところ、無酸症と血清の低フェリチンの存在が胃癌の強いリスクマーカーとなっていることが分かった。トランスフェリンやセルロプラスミンは、胃癌リスクに対し、フェリチンと独立した影響はもっていなかった。肺癌リスクはこれら三つの血清蛋白と関連していなかった。

緒言

原爆被爆者における胃癌及び肺癌の発生に栄養素が果たしている役割を評価する患者-対照調査¹の一環として、血清中のフェリチン、トランスフェリン、セルロプラスミンの濃度を測定した。血清フェリチン値は体内に蓄積されている有効鉄量を、トランスフェリン値は鉄結合能をそれぞれ示すことが知られており、また、セルロプラスミンは銅結合蛋白質であることが

[§]本報告の英語版は別に発行した。

^{*}米国癌研究所癌病因学部門生物統計学部，^{**}同放射線疫学部；[†]国立公害研究所環境保健部環境心理研究室；[‡]Washington州 Richland市，Battelle Pacific Northwest 研究所。

知られている。これら三つはすべて酸化活性若しくは抗酸化活性の働きに関係し、癌の発症に何らかの役割を果たしていることが疑われている。^{2,3} 本報では、これらの血清蛋白質と胃癌及び肺癌リスクとの関係を報告する。

材料及び方法

調査対象集団

1958年から、広島及び長崎の原爆被爆者集団20,000人を対象に放影研外来で、2年に1回の診察調査プログラムが行われてきた。⁴ 1970—72年に行われた健康診断に際して血清が採取され、 -60°C — -70°C で冷凍保存されている集団対象者のうち、1973—83年に265例の胃癌症例と101例の肺癌症例が、広島及び長崎腫瘍組織登録、若しくは放影研死亡調査資料⁵⁻⁷により確認された。

これらの集団対象者を都市、性、診察時年齢(4歳ごとに区分)及び採血年月別に層化し、少なくとも1症例の胃癌若しくは肺癌症例を有する各層について、癌症例と同数の対照者を任意に抽出した。各層で、最も早い症例の診断年月日以前に死亡した者は対照者として不適格とされた。ある層で適当な対照者がいない場合には、都市の一致する者を隣接の層から抽出した。

抽出症例の約3分の1については、1977—79年に血清を採取・保存されていたが、これらの標本も今回の研究に含めた。症例に対応する対照例に1977—79年の保存血清標本がない場合は、両時期に採取、保存された血清標本のある者から追加対照例を抽出した。

血清量は、標本を低温冷凍庫(常温 -20°C)に移した後、目分量で測定した。血清量が測定の結果、1.0 mL未満であることが判明した胃癌32例及び肺癌17例は、ホモゲナイゼーションの上でも、レチノール、セレン、亜鉛値などの一連の測定にとっても、血清量が不十分であるため調査から除外した。(これらの栄養素と癌リスクとの関係についての解析結果は別途報告する。)血清量1.0 mL未満の対照者69例については、測定に十分な保存血清を有する対照例を代わりに選択した。

検査法

1970—72年に調査対象者から採取された血清標本は、ガラス管に入れ、広島で -60°C — -70°C で保存された。(長崎で採取された血清標本は、血清分離直後にドライアイスで冷凍し、広島へ輸送した。)1982年7月、偶発的な停電で広島の冷凍庫への送電が中断され、保存温度が室温まで上昇し、この状態が4日間続いたためこれらの血液標本が解凍した。1977—79年に採取された血清標本は、それぞれ広島と長崎で -60°C — -70°C で保存された。本研究用に抽出された標本は1986年広島へ冷凍輸送した後、 -20°C で保存された。血清検体は、疾病の有無が分からないようにするため番号で識別するようにした。

各蛋白質濃度は広島放影研で測定した。セルロプラスミン及びトランスフェリンの濃度は、それぞれ Nor-Partigen セロプラスミン及び Nor-Partigen トランスフェリン (西ドイツ, Frankfurt, Hoechst Behring) を用いた放射免疫拡散法により測定した。血清若しくは標準液 5 μ L を各セルに加え、室温で48時間培養し、輪状沈殿物の直径を測定した。蛋白質濃度は、標準液測定結果を用い、内挿法で算出した。

血清フェリチン値は SpacFerritin Kit (東京, 第一アイソトープ研究所) を用いて、放射免疫測定法により測定した。測定要領は次のとおりである。血清又は標準液25 μ L を抗フェリチンウサギ抗体を加えた管に注ぎ、燐酸緩衝食塩水 500 μ L を加え、管をゆっくり振り、室温で2~3時間放置した。1~2回洗浄した後、¹²⁵I 標識抗フェリチン抗体を加え、一晚、室温に置き、放射活性を液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。フェリチン値は、標準液測定結果により補完法で算出した。

付属データ

原爆によって受けた放射線被曝線量情報は、大半の対象者について入手できた。喫煙状況についても、1960年代後半に行われた集団対象者の調査に基づき、ほとんどの対象者について情報を入手した。⁸ また、無酸症については、本調査とは別に、1959年に無管胃液分析法 (米国 New York, Squibb and Sons, Diagnex Blue 検査) によって、一部の対象者について測定されていた。⁹

統計解析

胃癌あるいは肺癌リスクと各血清蛋白質レベルとの関連性を示す尺度として、オッズ比 (OR) を求めた。オッズ比推定値及び対応する有意性検定は、マッチドデータの条件付きロジスティック回帰解析によって得た。血清蛋白質レベルの各区分を示す連続整数を用いて傾向性検定を行った。¹⁰

症例-対照間における血清蛋白質レベルの平均の差の補正值をマッチした変数を考慮した回帰解析によって求めた。

結果

異癌 233例及び肺癌84例について、1970-72年及び(又は)1977-79年に採取された血清の蛋白質レベルを測定した(表1 A)。1977-79年の血清標本しかない対象者は、当初、1970-72年の血清標本も採取されていると考えられていたが、後になって標本が紛失したり、測定に十分な量がないことが判明した者である。本報では、特に記述のないかぎり、1970-72年の血液標本データの結果を示した。表1 Bは採血時の対象者の平均年齢である。

表1A 採血周期別胃癌及び肺癌症例分布

採血期間	胃癌症例	肺癌症例	対照者
1970—72年のみ	137	49	231
両期間	71	30	119
1977—79年のみ	25	5	35
計	233	84	385

表1B 1970—72年採血時調査対象者の平均年齢

性	胃癌症例			肺癌症例			対照者		
	数	年齢 平均値	SE	数	年齢 平均値	SE	数	年齢 平均値	SE
男	116	59.7 ± 1.0		45	64.3 ± 1.5		193	60.5 ± 0.8	
女	92	60.0 ± 1.2		34	59.9 ± 2.1		157	58.4 ± 1.0	

SEは平均値の標準誤差

癌症例及び対照者共に、血清トランスフェリン及びセルロプラスミン濃度はほぼ正規分布を示したが、フェリチン値は歪んだ分布を示した。ところが、フェリチン値は対数変換により標準化されるように判断されたため(データは示さない)、フェリチン値については対数値を解析した。リスク解析を行う前に、対照者データを解析し、三つの蛋白質の血清レベルの決定因子に関する情報を得た。フェリチン及びトランスフェリン濃度は負相関($\gamma = -0.39$)を示した。フェリチン値は男性(平均値±標準誤差 $1.93 \pm 0.02 \log \text{ ng/dL}$)の方が女性(1.72 ± 0.03)より有意に高かった。一方、トランスフェリン(男 265.7 ± 3.2 に対し女 $272.0 \pm 4.0 \text{ mg/dL}$)、とセルロプラスミン(男 30.2 ± 0.38 に対し女 $31.0 \pm 0.47 \text{ mg/dL}$)の血清濃度は、女性の方が男性より高かった。年齢による顕著な差は認められなかったものの、女性のフェリチン値は50歳以降になると男性と同水準まで上昇し、セルロプラスミン濃度は高齢で徐々に上昇し始めた。血清フェリチン値は長崎より広島の方が高かった($p < 0.05$)。本研究で測定した血清蛋白質濃度にはいずれも有意な季節的変動は認められなかったが、これら三つの蛋白質の血清値は1970—72年診察周期に比べ1977—79年診察周期の方が低く、この差異はトランスフェリン及びセルロプラスミンについては統計学的に有意であった。この2周期における所見は、対象者の高齢化によるものとは考えられないが、この周期での蛋白質値の相関係数はかなり高く、フェリチン、トランスフェリン及びセルロプラスミンについては各々0.64、0.49及び0.48であった。

胃癌症例及び肺癌症例について、1970—72年に採取された血清中の三つの蛋白質の補正平均値を表2に示した。胃癌症例については、平均してフェリチン値は対照者に比べて8%

低く、トランスフェリン値は4%高かったが、セルロプラスミン値は対照者と近似していた。フェリチン値及びトランスフェリン値の相関を考慮に入れると、トランスフェリン値に認められた差は消失するが(データは示さない)、胃癌症例とその対照のフェリチン値の差の大きさは、トランスフェリン、性、都市、喫煙習慣、飲酒あるいは原爆被爆線量いずれによっても有意に変化しなかった。胃内部の腫瘍部位及びその組織形態は、症例と対照の間に認められた差に有意な影響を及ぼさなかった。組織学的に未確認の症例を除外しても得られた結果はほとんど変わらなかった。蛋白質レベルと肺癌リスクの間に特記すべき所見は認められなかった。

表2 肺癌、胃癌症例と対照例との平均血清蛋白質レベルの差

血清蛋白質	胃癌症例		肺癌症例	
	平均値 ± SE ^a	差 ^b	平均値 ± SE ^a	差 ^b
フェリチン (log ng/mL)	1.69 ± 0.03	-8.3*	1.83 ± 0.06	-2.0
トランスフェリン (mg/dL)	277 ± 3.4	3.6*	264 ± 5.0	-0.54
セルロプラスミン (mg/dL)	30.6 ± 0.37	0.04	32.0 ± 0.67	2.7

^a 1970-72年に採取された血液標本の粗平均値及び標準誤差

^b 年齢、性別、採血時季及び喫煙(これは肺癌症例のみ)などを考慮し回帰解析により補正した平均値の胃癌例と対照例との差

* 有意差 ($p < 0.05$)

1977-79年に採取された血清の解析でも、同様の所見が得られた。胃癌症例について対照者と比較した場合、フェリチンの平均血清濃度は13% ($p < 0.05$) 低く、トランスフェリン平均血清濃度は5% ($p = 0.09$) 高かった。前記の三つの血清蛋白質レベルについて、肺癌症例及び対照者間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表3に示したように、5群に分けた血清蛋白質値に従えば、フェリチン値が減少するにつれて(傾向性のp値は0.001未満)、胃癌オッズ比は上昇した。フェリチン値が低いと胃癌リスクは3倍以上に増加した。また、血清フェリチン値との負相関から、血清トランスフェリン値について逆の統計学的に有意な傾向 ($p < 0.05$) が認められた。平均ヘモグロビン値は、胃癌症例及び対照例共に13.1 g/dLであった。ヘモグロビン値が最も低い(男性12.2 g/dL以下、女性10.8 g/dL以下)対象者10%を除外し、第5群を基準カテゴリーとしてオッズ比を求めたところ、血清フェリチン値第1群、第2、第3、第4群のオッズ比は各々、3.6、3.3、1.5及び1.7であった。表4にあるように、肺癌リスクについては単調傾向は認められず、第2、第3フェリチン群に見られた低オッズ比は、1977-79年に採取された血清標本から得たデータでは認められなかった。セルロプラスミンとの有意な関係は胃癌又は肺癌共に認められなかった。表3、4に示した結果には性別による差異はなかった。

表3 血清蛋白質レベル5群別の胃癌のオッズ比

血清蛋白質 ^a	5群					傾向のp値
	1 低値	2	3	4	5 高値	
フェリチン						
OR ^b	3.6	2.9	1.5	1.6	1.0 ^c	<0.001
95% CI ^b	1.8-7.2	1.4-6.0	0.76-3.1	0.83-3.1	—	
トランスフェリン						
OR	0.51	0.72	1.2	1.0	1.0 ^c	0.03
95% CI	0.26-0.99	0.38-1.3	0.67-2.2	0.57-1.9	—	
セルロプラスミン						
OR	1.0	1.1	1.3	1.1	1.0 ^c	NS
95% CI	0.55-2.0	0.60-2.1	0.72-2.4	0.61-2.0	—	

^a 1～5群の平均蛋白質レベル: フェリチン (ng/mL) 18, 51, 76, 112及び191; トランスフェリン (mg/dL) 206, 242, 265, 292及び336; セルロプラスミン (mg/dL) 23, 27, 30, 33及び39.

^b オッズ比 (OR) 及び95%信頼区間 (95% CI) は, 1970-72年採取の血液標本データの条件付きロジスティック回帰解析より求めた.

^c 基準カテゴリー

NS: 有意でない (p > 0.10)

表4 血清蛋白質レベル5群別の肺癌のオッズ比

血清蛋白質 ^a	5群					傾向のp値
	1 低値	2	3	4	5 高値	
フェリチン						
OR ^b	0.85	0.12	0.50	0.61	1.0 ^c	NS
95% CI ^b	0.32-2.3	0.02-0.54	0.15-1.7	0.21-1.8	—	
トランスフェリン						
OR	0.76	0.84	0.53	0.73	1.0 ^c	NS
95% CI	0.24-2.4	0.28-2.6	0.16-1.8	0.25-2.1	—	
セルロプラスミン						
OR	0.96	0.81	1.3	1.8	1.0 ^c	NS
95% CI	0.26-3.5	0.27-2.4	0.41-4.2	0.65-4.9	—	

表3の脚注参照.

採血から発癌までの経年効果を検討するため, 採血から癌診断までの年を区切り症例を区分した. 胃癌については, 採血からの期間に関係なくフェリチンの低値が認められ (表5), 四つの追跡期間における症例-対照間の血清フェリチン値の差の変動は統計学的に有意では

なかった。類似の結果を1977-79年の血清を用いた解析で得ており、胃癌診断が採血から2.5年内にされた場合でも、また2.5年以上たった場合でも、フェリチンは低値を示した。1977-79年周期の血清標本が癌診断後に採取された胃癌患者にも、有意なフェリチン濃度の低値が認められた。

表5 採血から診断までの期間別の血清蛋白質レベルの
症例-対照間の差^a

血清蛋白	癌部位	採血から癌診断までの期間(年)			
		0-3	3.1-6	6.1-9	9.1
フェリチン	胃	-0.067	-0.21*	-0.17*	-0.12*
	肺	-0.038	-0.11	-0.071	0.051
トランスフェリン	胃	0.58	7.8	15.4*	11.0
	肺	-5.8	10.7	9.9	-17.5
セルロプラスミン	胃	-0.51	0.32	-0.84	0.68
	肺	4.7*	-0.31	1.2	-0.53

* $p < 0.05$

^aこの値は、年齢、性別、都市及び喫煙(これは肺癌症例のみ考慮)などの補正値を含み回帰解析によって求めた1970-72年採取の血清栄養素レベルの症例-対照間の補正差である。

表6 血清フェリチン値及び無酸症の有無により推定された
胃癌リスク

フェリチン値	無酸症	症例	対照	オッズ比 ^a	信頼限界 ^a
第4及び第5群	-	5	26	1.0 ^b	—
	+	17	20	3.7	0.61-22.9
第1及び第2群	-	7	21	2.1	0.19-24.2
	+	27	26	10.5	1.49-75.9

^aオッズ比及び95%信頼区間は、1970-72年採取の血液標本データの条件付きロジスティック回帰解析より求めた。

^b基準カテゴリー

癌の診断後3年以内に採血した肺癌患者においては、血清セルロプラスミン値は対照者に比べ、統計学的にみて有意に高かったが(表5)、1977-79年の血清標本ではそのような結果は観察されなかった。

1959年に成人健康調査対象者のある集団について無酸症の有無を測定した。この集団の半数は本調査にも含まれている。血清フェリチン値の平均土標準誤差(log ng/mL)は、無酸症対照男女が各々 1.9 ± 0.05 及び 1.5 ± 0.09 、正常胃酸濃度の対照男女が各々 2.1 ± 0.05 及び 1.8 ± 0.07 であった。表6は、胃癌オッズ比の上昇が無酸症及び低血清フェリチンと関連の

あることを示している。フェリチンが高値の対象者においては(第4, 5群), 10年前の無酸症のため胃癌リスクが3.7倍に上昇した。対象が無酸症で, フェリチン値が低い場合, リスクは10倍以上も上がっていた。

考 察

癌診断以前に採取された血清を用いた今回の患者-対照研究で, 血清フェリチン濃度によって測定された貯蔵鉄レベルが比較的低い者に, 胃癌リスクが高いことが判明した。リスクは発癌と採血との期間にかかわらず持続し, 血清採取の約10年前及び癌診断の25年前までに無酸症の診断を受けた対象者では更に高かった。

一方, 保存血清の解析を行ったほかの二つの調査は, 貯蔵鉄レベルの高い者に癌リスクの増加が見られることが観察されている。Stevensら¹¹は, 肝臓癌になった70名の対象者から罹患前に採取した血清のフェリチン値が有意に高かったことを認めた。この調査は台湾で行われたが, 台湾ではB型肝炎(HBV)感染率が高く, 調査集団の16%がHBV表面抗原陽性を示した。HBV感染は肝臓癌の強いリスク因子で,¹² 肝細胞や恐らく網内皮細胞を破壊し, フェリチンを血流へ放出する。^{13,14} 胃癌に関しては, 台湾¹⁵で見られた血清フェリチン濃度との関係は我々の所見と類似していた。米国では, 採血の4~15年後に発癌した者で血清鉄値が有意に高かった。¹⁶ すなわち, 食道癌, 結腸癌, 肺癌又は膀胱癌の男性には高値が認められたが, 8名の胃癌患者の血清鉄値は6%低かった。

本研究で観察された血清フェリチン濃度と胃癌リスクとの負相関は, 先の二つの調査でも認められたが, この負相関は胃癌リスクと関係があると言われている慢性萎縮性胃炎¹⁷を伴っていることが多い低酸あるいは無酸症^{18,19}に一部起因すると思われる。非ヘム鉄吸収率は低酸あるいは無酸症により減少する。非ヘム鉄は食事から摂取される最大量の鉄分で, 主に食物に第二鉄として存在し, 主に胃内部で第一鉄に還元され, 十二指腸壁及び上部空腸壁から吸収される。吸収力の低下による鉄分不足は, ヘモグロビン値や赤血球値が正常値を示しても, 血清フェリチン測定で発見することができる。²⁰⁻²² 我々のデータでも無酸症と診断された対照者はそうでない者に比べ, 血清フェリチン値が低いことを示している。

低血清フェリチン値が慢性萎縮性胃炎の発症を示唆すると仮定すれば, 低血清フェリチンと無酸症との間に認められる相互影響は, 慢性萎縮性胃炎の罹患期間が胃癌の強いリスク因子であることを示していると考えられる。したがって, 1970-72年に採取された血清の低フェリチン値が最も低く, かつ1958-60年に無酸症を診断された者は慢性萎縮性胃炎罹患期間が最も長く, そのいずれの条件もない場合, 罹患期間が最も短いことは容易に想像できる。

肺癌患者の血清フェリチン値は上昇することが知られているが,²³ 本調査で肺癌患者に血清の高フェリチンが発見できなかったのは, 肺癌のごく早期の段階で, 腫瘍細胞によって産生された血清フェリチンを検出することの難かしさを示すものであろう。

胃癌患者における癌発生前の血清フェリチン値が低いのは、胃癌の前駆状態又は診断されていない病巣からの出血によると考えることもできる。²⁴しかし、血清フェリチン値の低い原因が常に採血時の腫瘍の存在によるものとは考えにくい。というのもフェリチンとの関係は、胃癌の診断の5年前に採取された血清にも認められるからである。

癌症例及び対照の食生活に関する詳しい情報はなかったが、22項目の主要食品に関するデータは入手できた(それらの項目の毎週の摂取頻度については、1964-68年診察周期の健康診断のインタビューで情報を得ていた。)いずれの食品にも胃癌リスクとの有意な関係は見られなかった。鉄の平均摂取量は、栄養学者が決定した食品重量に基づき各食品の摂取回数を加重して求めたが、癌リスクとの関係はわずかに認められたものの、血清フェリチン値との関係は認められなかった。

本調査で得られた血清蛋白質値は標準範囲内であったが、三つの蛋白質の平均値は、1977-79年採取の標本に比べ1970-72年の標本の方が高かった。これは標本保存中か又は何らかの事故で、標本から水分が蒸発したことが原因であると考えられる。血清標本から蒸発した水分量は、保存期間や容器の型(直径)、ふたの堅さ、血清量など状況に応じ標本によって異なるだろう。残念なことに、保存期間中の蒸発水分量が不明のため、我々の所見に及ぼす蒸発水分量の影響を直接評価することはできない。しかし、胃癌症例と対照との間に認められた血清フェリチンの差が、水分の蒸発に起因するとは考えられない。というのも、肺癌に関してはこの差は認められず、また、1977-79年の採血標本を用いた解析で1970-72年の採血標本と同様の症例-対照の差を認めたからである。症例と対照の標本は同一の冷凍庫に入れて保存してあった。更に、データセット中の確率的誤差は結果を弱化することが知られているので、確率的誤差が消去されれば、症例-対照間の血清フェリチン値の推定差はむしろ大きくなるであろう。

本調査では、食後適当な時間に採血を行ったが、血清フェリチン値はかなり一定した値を保っており、毎日目立った変動はなく、²⁵食事摂取による急性影響もほとんど見られないので、採血時間が本報で述べた結果を左右するとは考えられない。また、季節による変動も本調査では認められなかった。

このように我々の得た所見は、貯蔵鉄が高くなるほど、肝臓癌や恐らく他の癌同様、胃癌リスクも高くなるという従来の説を覆すものである。胃癌リスクが高いのは低血清フェリチン値に関連していた。この関連性の真偽を明確にし、上記の関連性が認められれば、癌発生前の低鉄レベルは単に慢性萎縮性胃炎の影響によるものか、あるいは胃癌発生の病因的補足因子にすぎないのかを確認するため、更に調査が必要である。いずれにしても、血清フェリチンは他の慢性萎縮性胃炎指標と共に、後に発生する胃癌リスクの有効な標識として役に立つと思える。

謝 辞

栄養摂取量計算にご協力いただいた早淵仁美博士，技術的援助をいただいた松崎武士，渡辺久遠，石井健一郎各氏，草稿準備に貢献した玉川晶子氏に謝意を表す。R. G. S. は契約 DE-AC06-76RLD-1830により米国エネルギー省衛生環境研究局の援助を受けた。

参考文献

1. Kabuto M, Neriishi K, Shidojji Y, Soda M, Kato H, Akiba S, Blot WJ, Prentice RL, Hosoya N, Suzuki T, Takemoto T, Land CE: Nutrients in relation to cancer risk. A prospective epidemiologic study using stored sera. RERF RP 10-85
2. Dormandy TL: Free-radical oxidation and antioxidants. *Lancet* 1:647-50, 1978
3. Ames BN: Dietary carcinogens and anticarcinogens. *Science* 221:1256-64, 1983
4. Sawada H, Kodama K, Shimizu Y, Kato H: Adult Health Study Report 6. Results of six examination cycles, 1968-80, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 3-86
5. Hiroshima Tumor Statistics Committee: Cancer incidence in Hiroshima. In *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. V*. Lyon, France, 1987. IARC Scientific Publications, No. 88
6. Nagasaki Tumor Registry Committee: Cancer incidence in Nagasaki. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IV*. Ed by J. Waterhouse, C. Muir, K. Shanmugaratnam, J. Powell. Lyon, France, 1982. IARC Publication No. 42
7. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Preston DL, Fujita S, Pierce DA: Life Span Study Report 11. Part I. Comparison of risk coefficient for site-specific cancer mortality based on the DS86 and T65DR shielded kerma and organ doses. RERF TR 12-87
8. Kopecky KJ, Nakashima E, Yamamoto T, Kato H: Lung cancer, radiation, and smoking among A-bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 13-86
9. Knittle JL: ABCC-NIH Adult Health Study, Hiroshima, 1959. Achlorhydria. ABCC TR 11-60
10. Lubin J: A computer program for the analysis of matched case-control studies. *Comput Biomed Res* 14:138-43, 1981
11. Stevens RG, Beasley RP, Blumberg BS: Iron-binding proteins and risk of cancer in Taiwan. *JNCI* 76:605-10, 1986
12. Trichopoulos D, Kremastinou J, Tzonou A: Does hepatitis B cause hepatocellular carcinoma? In *Host Factors in Human Carcinogenesis*. Ed by B. Armstrong, H. Bartsch. Lyon, France, IARC Scientific Publications 39:317-32, 1982
13. Jacobs A, Worwood M: Ferritin in serum clinical and biochemical implications. *N Engl J Med* 292:951-6, 1975
14. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA: A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 290:1213-6, 1973
15. Stevens RG: Unpublished data

16. Stevens M, Jones YD, Micozzi MS, Taylor PR: Body iron stores and the risk of cancer. *N Engl J Med* 319:1047-52, 1988
17. Richardson CT: Gastritis. In *Cecil's Textbook of Medicine*. Ed by J.B. Wyngaarden, L.H. Smith. Philadelphia, WB Saunders Co., 1985
18. Nomura A: Stomach. In *Cancer Epidemiology and Prevention*. Ed by D. Schottenfeld, J. Fraumeni. Philadelphia, WB Saunders Co., 1982
19. MacDonald JS, Cohn I, Gunderson LL: Cancer of the stomach. In *Cancer, Principle and Practice of Oncology*. Ed by V.T. Devita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia, JB Lippincott Co., 1985
20. Hallberg L: Bioavailability of dietary iron in man. *Ann Rev Nutr* 1:123-47, 1981
21. Hillman RS, Finch CA: Drugs effective in iron-deficiency and other hypochromic anemias. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed by A.G. Gilman, L.S. Goodman, T.W. Rall, F. Murad. New York, MacMillan Publishing Co., 1980
22. Finch CA, Huebers H: Medical progress. Perspectives in iron metabolism. *New Engl J Med* 306:1520-8, 1982
23. Gail MH, Muenz L, McIntire KR, Radovich B, Braunstein G, Brown PR, Deftos L, Dnistrian A, Dunsmore M, Elashoff R, Geller N, Go KLW, Hirji K, Klauber MR, Pee D, Petroni G, Schwartz M, Wolfson AR: Multiple markers for lung cancer diagnosis: Validation of models for advanced lung cancer. *JNCI* 76:805-16, 1986
24. Harju E, Lindbergs H: Lack of iron stores in patients with disease of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 161:362-6, 1985
25. Pilon VA, Howanitz PJ, Howanitz JH, Domres N: Day-to-day variation in serum ferritin concentration in healthy subjects. *Clin Chem* 27:78-82, 1981