

NEWS LETTER

No.10 Dec. 1996

Japanese Society For Cancer Prevention 日本がん予防研究会

肺がん化学予防の方向性

加藤 治文¹⁾、齊藤 誠²⁾
(東京医科大学第1外科学教授¹⁾、講師²⁾)

はじめに

近年、がんの化学予防 (Chemoprevention) への関心が高まっているが、その背景に存在するがん発見・治療に伴う医療経済学的な問題に端を発していると言っても過言ではない。さて、食品と発がんの関係は古くから疫学的に調査されてきたが¹⁾、過剰な脂肪摂取と肺がん発生、緑黄色野菜摂取とがん発生の抑制などが報告されている²⁾。これらの疫学的調査をもとに、すでに米国では1984年から National Cancer Institute (NIH) が中心となって肺癌がんの予防目的として高度喫煙者、気管支扁平上皮化生症例などの高危険群に対する介入試験が開始されている³⁾ので2~3の問題点と将来の方向性について述べてみたい。

I Vitamin A

現在進行中の臨床試験の多くはレチノール等のビタミンA関連物質が中心であ

る(表)。ビタミンAは生体内では視覚、上皮の分化と再生、腺分泌などに深く関与しているが、動物実験ではさらにがんのプロモーション、増殖の抑制、免疫賦活作用を有することが解っている。実際には生理的な必要量の20-100倍を臨床的に投与するので皮膚、消化器、神経に対する副作用に注意しなくてはならない。水溶性のベータカロテンはこの副作用を抑制し力価を高めたものである。

II カロテノイド

カロテノイドの中の一つであるベータカロテンはビタミンAにプロビタミンとしての活性を有し、多くの臨床試験に組み込まれてきた。しかしNIHがフィンランドで50-69歳の男性高度喫煙者29,133人を対象としたアルファトコフェロール(ビタミンE)、ベータカロテンおよびプラセボを用いた介入試験ではこれらのビタミンは肺がん発生と死亡のいずれも抑制しなかった⁴⁾。また、2万人の医師を対象としたベータカロテンとプラセボを用いた Harvard Physicians Studyでも効果は否定的であった。これらの結果から後述するがベータカロテンと喫煙者を対象



教授室での加藤治文先生

とした介入試験は行われなくなるであろう。しかし、カロテノイドの中の一つであるアルファカロテンには優れた発がん抑制作用が実験レベルで示されることから今後の発展が期待される⁵⁾。

III 葉酸と Vitamin B₁₂

緑黄色野菜のなかにビタミンA関連物質以外のがん抑制作用を持つ他の因子が

表 主な肺癌に対する chemoprevention study*

	対象	規模	ビタミン	期間
Harvard Physicians Study (NCI**)	医師	2万人	ベータカロテン	10年
Alpha Tocopherol-Beta-Carotene Study (NCI**)	男性喫煙者	2万9千人	Vitamin E + ベータカロテン	9年
CARET*** (NCI**)	喫煙者 + アスベスト	1万7千人	Vitamin A + ベータカロテン	5年
Euroscan (Europa)	口腔、頭頸部、肺癌治療例	2千人	Vitamin A + NAC****	10年

*Chemoimmuno Prevention of Cancer, ed. by Pasirino P and Hong WK, Georg Thieme Verlag, New York, 1991. より抜粋。

NCI**: National Cancer Institute

CARET***: Carotene and Retinol Efficacy Trial

NAC****: N-acetyl-cysteine

含まれている可能性はある。我々は気管支鏡を用いた生検材料で、ビタミンB₁₂と葉酸の血中濃度を高めることによって扁平上皮化生に対する治療効果を認めてきた⁹⁾。高度喫煙者に肺がんの発生率が高いことはすでに知られていることであるが、Heimbergerら¹⁰⁾は、発がんはタバコの煙に含まれる発がん性炭化水素による直接作用のほか、葉酸の不活性化により悪性変化が起こりやすくなるためと考えた。ビタミンB₁₂は葉酸の補酵素として葉酸の活性を高めるが、タバコの煙に含まれる窒素酸化物やシアン化合物により

葉酸と同様に不活性化されると考えられるため、葉酸とビタミンB₁₂の併用により抑制作用がさらに確実なものになる。作用機序として以上の発がん物質に対する直接抑制作用のほか免疫系への増強作用が知られている^{11,12)}。

IV その他のビタミン類

N-acetyl-cysteine (NAC) は、気管支拡張症、慢性気管支炎などに対する去痰剤として古くから使われていたが、1986年に動物実験でがん抑制効果が認められ、主に欧州で使用されている¹³⁾。1988年からEUROSCANとしてretinol palmitate (ビタミンA) と組み合わせて上部気道系がん治療例の第2次がん抑制の臨床試験が開始されている。

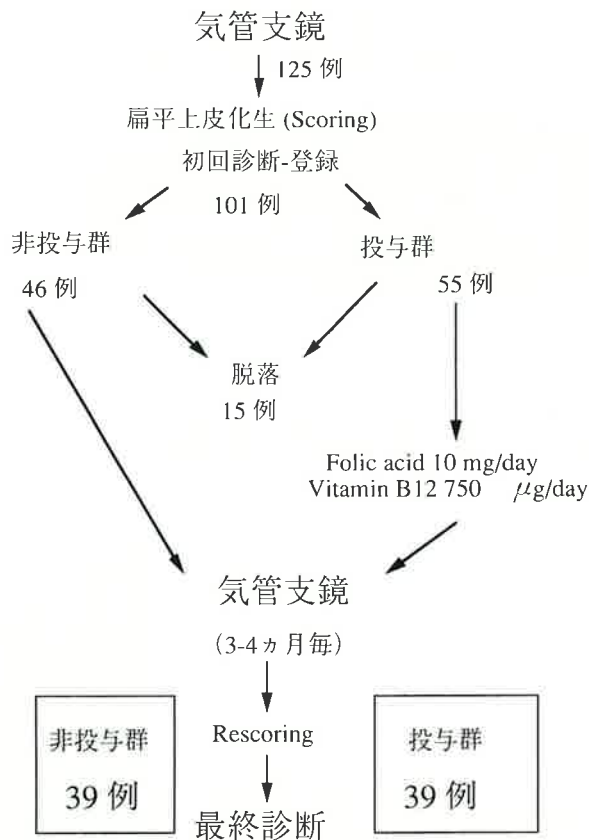
ビタミンEは、抗酸化作用を持ち、superoxideに対して微小元素のseleniumと組み合わせて用いられる。

Polyphenolは、緑茶の成分から抽出されたもので、動物実験では高い抗腫瘍効果が証明されている¹⁴⁾。

V 今後のがん化学予防と課題

1996年6月にデンマークで国際肺癌学会ワークショップが開催された。このワ

図1 方法



ークショップは肺がんの早期発見と予防がテーマとして取り上げられ、幾つかのワーキンググループに別れて討議された。その中でがん化学予防グループのまとめとして、今後の肺がん化学予防は対象としてexosmoker (喫煙者を除く) に絞り、intermediate endpointとしてbiomarkerを用いて小規模な二重盲検法で行うこととした。また、新しい投与方法 (リボゾームなど)、導入、維持療法の開発などが検討された。今後の薬剤としてはretinol, 13cRA (cys-retinoic acid), 4HPR (4-hydroxyphretinamide), アルファカロテン、葉酸、ビタミンB₁₂、NAC, poly-phenolなどが挙げられた。

一方、この種の臨床試験の実施には様々な困難を伴うことが予想される。これらのビタミンは日常の食品に含まれており、また総合ビタミン剤として市場に広く流通しており、容易に摂取できる。また、経過観察が長期におよび規模が膨大であり個々の把握が困難である。これらの点が通常の薬剤の比較試験と大きくことなる点である。

また、in vitro、あるいはin vivoの結果が必ずしも生体内投与の結果を反映しないこと、GrossとNet、あるいは少量と大

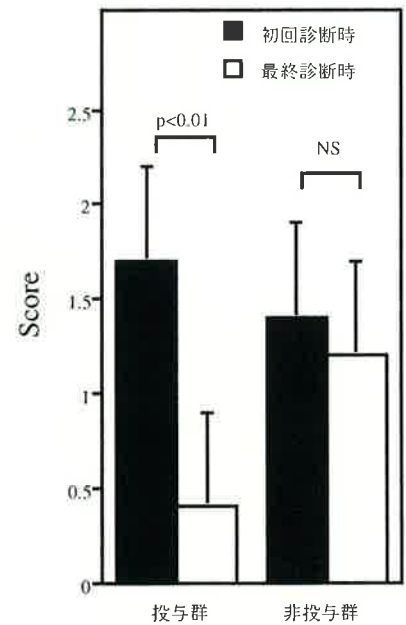


図2 ビタミンの効果

扁平上皮化生の異型度によってScore化して評価した。

- Score 0 : 正常気管支上皮
- 1 : 異型のない扁平上皮化生
- 2 : 軽度異型扁平上皮化生
- 3 : 中等度異型扁平上皮化生
- 4 : 高度異型扁平上皮化生

量で薬物の作用が全くことなることがあることを常に考慮すべきで、無計画な服用は危険である。また、ニコチン等の未解決の問題が残されている。

おわりに

肺がん予防に必要な因子は発がん物質から隔離することであり、日常の禁煙に対する啓蒙と定期的検査が最も重要であろう。喫煙により発がん物質に晒される危険とともにビタミンが破壊される。少なくとも葉酸等の水溶性ビタミンの血中濃度は喫煙量にしたがって減少しており、これを補給する必要があると考えている。また今回の我々の研究結果から非喫煙者でも異型扁平上皮化生が20%認められたので、今後非喫煙者の問題が残される。passive smoker、車の排気ガスによる大気汚染等、環境問題として社会が取り上げなければならない問題であろう。今後 chemopreventionへの関心がさらに高まり、この分野が一層発展することを願う。

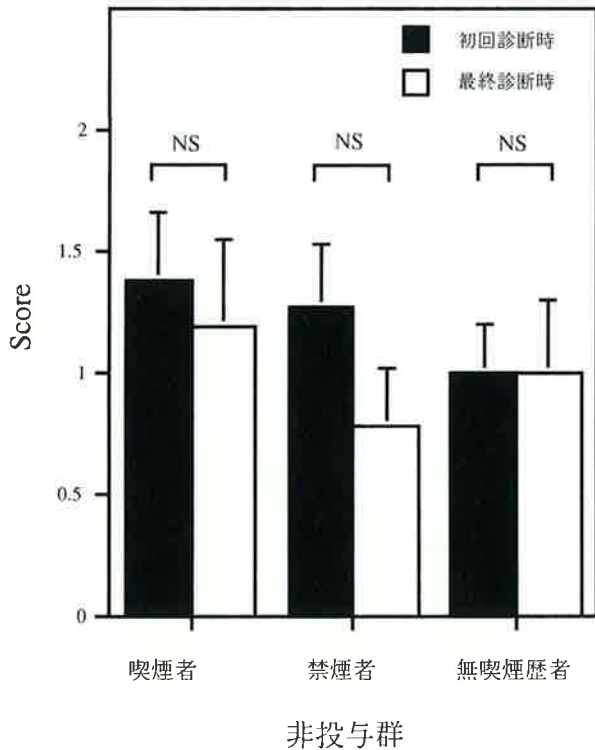


図3 禁煙の効果 (1)

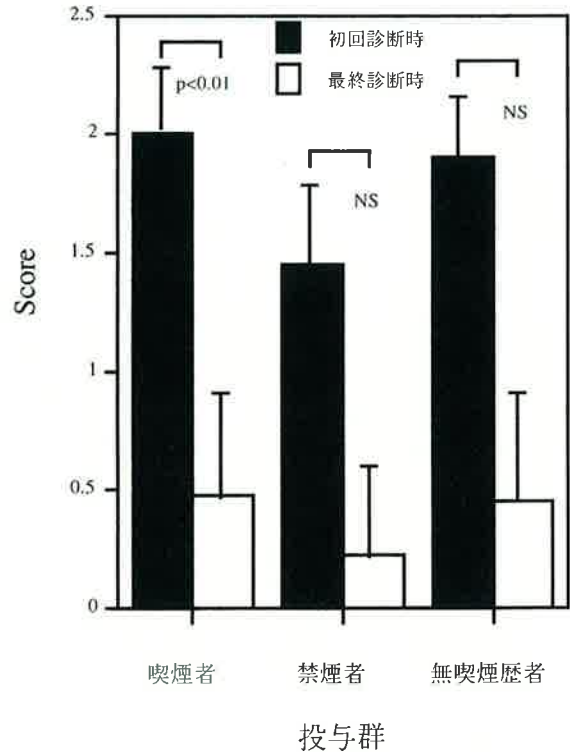


図4 禁煙の効果 (2)

参考文献

- Hirayama T. Diet and cancer. *Nutr Cancer*. 1: 67-81, 1979.
- Hinds MW, et al. Dietary cholesterol and lung cancer risk among men in Hawaii. *Am J Clin Nutr*. 37: 192-199, 1983.
- Bjilke E. Dietary vitamin A and human lung cancer. *Int J Cancer*. 15: 561, 1975.
- McLarty, J, Yanagihara, W., Girard, D. et al.: Beta-carotene, retinol and lung cancer chemoprevention: Study design and present status. In: *Chemoimmuno prevention of cancer*. pp161-165, George Thieme Verlag, New York, 1991.
- The alpha-tocopherol, beta carotene cancer prevention study group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *The New Engl J. Med*. 15 (330): 1029-1035, 1994.
- 西野輔翼, 岩島昭夫: 天然カロテノイドによる発癌抑制. *ビタミン*. 67: 531-535, 1993.
- 加藤治文, 小中千守, 斉藤誠 他: 喫煙者の気管支扁平上皮化生に及ぼす葉酸及びビタミンB₁₂の併用効果に関する臨床的研究. 平成3年度喫煙科学研究財団研究年報. pp41-43, 1992, 喫煙科学研究財団, 東京.
- 斉藤誠, 加藤治文, 小中千守, 土田敬明. 肺癌の前癌状態の化学的予防 異型気管支扁平上皮化生に対する葉酸およびビタミンB₂の併用効果 *Biotherapy* 7(6): 1271-1275, 1993.
- Saito M, Kato H, Tsuchida T, Konaka C. Chemoprevention effects on bronchial squamous metaplasia by folate and Vitamin B₁₂ in heavy smokers. *Chest*. 106 (2): 496-499, 1994.

- Heimberger, DC, Alexander, CB, Birch R, et al.: Improvement in Bronchial Squamous Metaplasia in Smokers Treated with Folate and Vitamin B₁₂. *JAMA*. 259 (10): 1525-1530, 1988.
- 林豊, 亀井手美子, 河野俊彦 他: 気管支扁平上皮化生に及ぼす葉酸、ビタミンB₁₂及びビタミンAの治療効果に関する実験的研究. 一葉酸及びビタミンA溶剤の影響一. 平成3年度喫煙科学研究財団研究年報. pp33-40, 1992, 喫煙科学研究財団, 東京.

- Shimizu N, Hamazoe R, Kanayama H, Maeta M, Koga S. Experimental study of antitumor effect of methyl-B₁₂. *Oncology*. 44: 169-173, 1987.
- DeFlora S, Astengo M, Bennicelli C. Inhibition of urethan-induced lung tumor in mice and dietary N-acetylcysteine. *Cancer Lett*. 32: 235-241, 1986.
- 菅沼雅美, 藤木博太. EGCGによるヒト癌の化学的予防. *Nippon Nogeikagaku Kaishi*. 67: 35-38, 1993.

2月に冬季札幌がんセミナー

第11回冬季札幌がんセミナーが平成9年2月7日(金)、8日(土)の両日、札幌市のセンチュリーロイヤルホテルで開催される。財団法人札幌がんセミナー、財

団法人総合健康推進財団、大鵬薬品工業株式会社の主催。

テーマは「いまがんを考える—診断、治療そして予防」で、無料、参加自由。プログラムは下記の通り。

……2月7日(金)……

Session I: 診断=超音波装置を用いたがん診断の実際とコツ=省略

Session II: 治療=臓器機能の温存と生存率の改善=省略

……2月8日(土)……

Session III: 予防=栄養とがん

抗酸化物質によるがん予防

大澤 俊彦 (名古屋大学農学部)

座長 谷口 直之 (大阪大学医学部生化学)

植物食品の抗脂質ラジカルスカベンジャーとがん予防

前田 浩 (熊本大学医学部微生物)

座長 細川真澄男 (北海道大学医学部癌研病理)

がん予防—まちがっていた食物油脂の選び方

奥山 治美 (名古屋市立大学薬学部)

座長 斎藤 政樹 (北海道大学医学部癌研生化学)

健康食品とがん予防

Lee Insu (米国FDA)

座長 石川 秀樹 (大阪府立成人病センター研究所)

会議参加報告

西野 輔翼
(京都府立医科大学学生化学教授)

1996年10月に北京で開催されたInternational Cancer Chemoprevention Conferenceに出席する機会を得たので、その報告をしたい。

基本的にはアメリカの指導のもとに中国（および韓国）での介入試験をプロモートすることを目的とした会議であるという捕え方ができる。この会議を日本からも支援してほしいという希望がアメリカ側にはあるが、アジアの中における日本の立場が微妙であることも十分理解されており、日本としては無理のない範囲での側面支援で貢献することが現実的であり、それが日本の立場としては適切であろうと考えられているようである。（例えば、日本の企業からの素材提供というレベルの支援が適切であると考えられているようである。）このような状況であれば日本からも安心して支援してよいのではないかという感触をもった。

さて、発表内容に関してであるが、介入試験に関する発表に限定はせずに、広い範囲をカバーしたもので、充実したプログラムであったといえる。但し、かなり初歩的な段階にある研究についても採択されており、玉石混交という印象は否めない。その中で、個人的に興味を持ったのは薬用人参に関する韓国からの発表であった。（発表のやり方は大失敗で、会場からのブーイングが続いたというひどいものであったが、内容そのものは評価すべきものであり、重要なものであった。）日本においても薬用人参を用いた介入試験が計画されており、今後、韓国との情報交換・共同研究は重要と考えている。

また、アメリカおよびカナダで行われているコンピューターを用いた早期病変の数値化による評価法の開発は、ぜひ日本へも導入したい研究の流れであると感じた。

基礎的な研究では、Dr.リプキンの発表は極めてインパクトの大きなものであった。すなわち、APCノックアウトマウスやMCCノックアウト

マウスを用いて、Western style diet（高脂肪、低Ca²⁺ & V.D.欠乏食）の効果を調べたところ、明らかな大腸腫瘍発生の促進が見られたとの報告である。大変興味深い実験モデルであり、今後ぜひ日本へ取り入れたいシステムである。すでに、日本でもAPCノックアウトマウスを用いた研究は活発に展開されており、直ちに我々自身でもこのシステムは導入可能である。しかしMCCノックアウトマウスはこれまでに報告のないまったく新しいものである。また、Western style dietは、誰でも考えつくような内容でありながら、実際に実験データが発表されたのは世界で初めてであり、Dr.リプキンのオリジナルな研究成果である。

その他、これまで知らな

ったがん予防物質についての情報収集ができた点は意義深いものであった。また、旧知の知人のみならず、今回共同研究を開拓する話し合いができた新しい友人が得られたことは大きな収穫であった。



研究成果を発表する西野輔翼先生



会場の「民族飯店」



世界各地から集まった参加者が記念撮影

地域がん登録とがん予防活動

大島 明

(大阪府立成人病センター調査部長)



1996年4月から大阪府がん登録の中央登録室の運営を所管する大阪府立成人病センター調査部の部長に就任した。これを機会に、地域がん登録とがん予防対策のこれまでの経過をふりかえるとともに、今後のがん予防のありかたについて考えるところを述べることにする。

1. わが国のがん対策と地域がん登録

わが国のがん対策の歩みは、「国民衛生の動向」¹⁾の記述によると、「計画期」(1956-65年)、「実施期」(1966-82年)、「発展期」(1983年-)に分けられる。

1956年、厚生大臣の諮問機関として設置された成人病予防対策協議連絡会は、医療施設の強化、専門技術者の養成と並んで、悪性新生物実態調査の実施を当面の緊急課題として答申した。この答申にもとづき1958年に第1次実態調査がおこなわれ、1960年には第2次実態調査がおこなわれた。第1次調査では、全国の一般病院の2カ月間の退院患者を対象として対がん医療の実態の把握がおこなわれ、第2次調査では、4県の全医療機関において2カ月間のがん取り扱い患者を調査してがん罹患率の推計などがおこなわれた。

これらの国レベルでの実態調査が、地域がん登録の仕組みの整備につながっていれば、がん罹患の推計や対がん医療の実態はその後経年的に容易に把握できるようになったはずである。なお、1962年に実施された第3次実態調査は当時のわが国のがん死亡の部位別割合で40%強の圧倒的多数を占めていた胃がんの要因解明のための症例対照研究であった。

1965年12月には、政務次官会議がん対策小委員会において、「がん対策の推進について」の決議がなされ、その後のわが国におけるがん対策のあり方を規定する「がん対策の5本柱」が確立された。この5本柱とは、1. がん知識の普及、2. 健康診断の実施、3. 専門施設の

整備、4. 技術者の養成、5. 研究の推進である。この柱の中からがん対策の評価・モニタリングがぬけおちたことは今日の視点からすればまことに残念なことであった。わが国の行政が「無謬神話」にとらわれ、がん対策においても評価・モニタリングのシステムをビルトインしなかったために誤ちを冒したことは、その後の歴史が教えるところである。地域がん登録はがん対策の評価・モニタリングのために必須の仕組みであり、欧米先進国では国レベルで地域がん登録ががん対策の中にきちんと位置づけられている。

1966年度からは胃がん検診、翌67年度から子宮がん検診への国庫補助が開始され、わが国の対策は「実施期」に入った。わが国の当時のがん死亡の約半数を占めていた胃がんと子宮がんに対する対策としてがん検診が採用され、以降がん検診がわが国のがん予防対策の中心的役割を占めることになる。

なお、1979年には第4次悪性新生物実態調査がおこなわれた²⁾。この実態調査の中の患者調査にはじめて13道府県のがん登録の資料が用いられ、胃、肺、乳房、子宮の4部位のがんの罹患と対がん医療の実態及びがん患者の生存率が報告された。この第4次実態調査の結果を踏まえて、1980年には厚生省公衆衛生局が「我が国における今後のがん予防対策について——がん予防対策打合わせ会報告書——」³⁾をとりまとめた。この中で、わが国の今後のがん予防対策としてがん検診に加えて喫煙対策にも取り組むべきこと、地域がん登録を中心とする「がん情報システム」の体系を整えるべきことの2つが重要な提案として示された。しかし、この2つのいずれもが実現しなかったのは、返す返すも残念なことであった。

1983年2月には老人保健法が施行され、がん対策は「発展期」に移行した。この老人保健法のもとで市町村を実施主体とする保健事業の体制が整えられ、この中でがん検診を中心とするがん予防対策が展開されることとなった。1983年2月からの保健事業第1次計画では胃がん検診と子宮がん検診、1987年4月からの第2次計画では肺がん検診と乳がん検診、1992年4月からの第3次計画では大腸がん検診が保健事業の中に組み入れられた。この間、肺がんの罹患と死亡は増

加しつづけたが、わが国では本格的な喫煙対策に取り込むことはなく、依然としてがん検診に偏ったがん予防対策に大きな変更はなされなかった。

なお、保健事業における府県の役割は、市町村や検診機関に対する管理、指導、調整などとされ、府県に成人病検診管理指導協議会が設けられた。そして各検診の部会に加えて、登録・評価部会の中にもがん登録委員会が設置されることとなり、がん登録事業への補助もおこなわれるようになった。しかし、がん検診の評価という文脈でのみがん登録がとらえられ、がん対策全体の評価・モニタリングの仕組みとは必ずしも位置づけられていないこと、がん登録事業への補助はごく僅かであること、国全体のがん情報システムが示されておらず府県のがん登録が孤立しているなど、大いに欠陥があると指摘するをえない。

一方、このがん対策の「発展期」には、1984年からの「対がん10カ年総合戦略」事業や1994年からの「がん克服新10カ年戦略」事業が実施され、がんの本態解明やがん予防と効果的な治療を目指した多数の研究が推進されることとなった。しかし、「戦略」の基礎となる実態の把握のための仕組みの確立をおろそかにしては、基礎的な生物学的研究や臨床研究だけに終始し、そもその目的である「がん克服」の達成はおぼつかなくなる危険が大きいと指摘しておかなければならない。

1989年には10年ぶりに地域がん登録資料を用いての第5次悪性新生物実態調査がおこなわれた⁴⁾。この中の患者調査には18道府県市のがん登録が参加し、胃、結腸、直腸、肝、肺、乳房、子宮の7部位のがん罹患と対がん医療の実態に加え、これらの部位のがん患者の3年生存率が報告された。この中で、肺がんの罹患が急増していること、そして肺がん患者の予後が依然として低いことが明らかにされた。このことは、いまだ低調にとどまっていた喫煙対策が我が国のがん予防対策として緊急の課題であることを改めて示すものであると考える。

その後、厚生省は、1995年3月になってようやく「たばこ行動計画検討会報告書」をとりまとめ、防煙、分煙、禁煙サポートの各分野で本格的な取り組みの第1歩を踏み出すこととなった。しかし、地域がん登録のデータを素直にみるなら

ば、少なくとも15年前にがん検診偏重のがん予防対策を改め、本格的な喫煙対策に取り組むべきことは明らかであった筈であり、遺憾であるといわざるをえない。

2 わが国の地域がん登録の発展

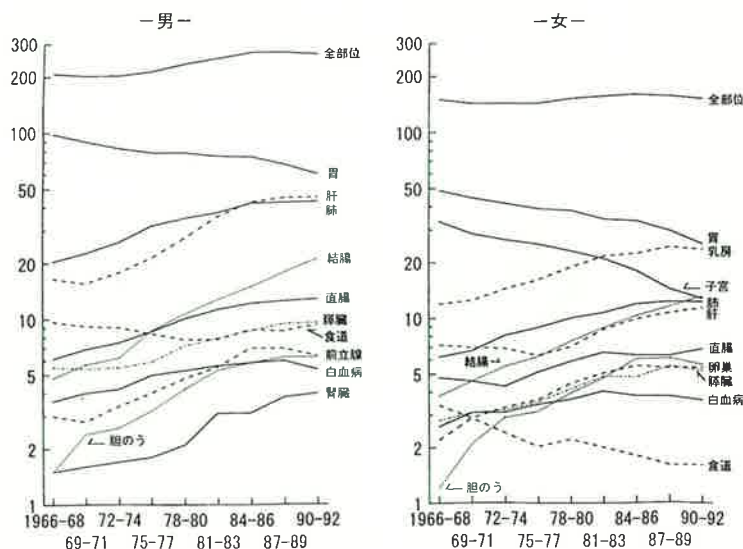
わが国の地域がん登録は、1950年代後半に宮城県、広島市、長崎市で登録が研究ベースで開始された。いずれも疫学調査を主要な目的としていた。つづいて、1960年代になって愛知県、大阪府、兵庫県、神奈川県などでがん登録が府県のがん対策の一環として設けられた。以降がん登録を設ける府県は徐々に増加してきたが、1983年の老人保健法の施行にともなう国庫補助の開始によって府県がん登録の数はさらに増加し、1995年現在、35道府県市でがん登録が実施されている。

このようにわが国の地域がん登録は量的に発展してきたが、質的には必ずしも発展してきたとはいえない。1975年に厚生省がん研究助成金による地域がん登録の研究班が発足し、以来今日まで登録精度の向上と標準化を図り、がん登録資料の活用を図ってきた。しかし、現時点においても、国のがん情報システムが明示されず、地域がん登録の明確な位置づけはなされていない。このような中で地域がん登録の研究班は「研究」として登録精度の向上と標準化を図り、さらに協同調査として、全国のがん罹患数、率の推計などを行い、また、第4次及び第5次悪性新生物実態調査のコーディネーターの役割を果たしてきた。

1991年に地域がん登録全国協議会が発足したが、わが国の各府県のがん登録の中には予算やスタッフの面での制約のために、登録精度が低く、登録資料の利用も十分にできていないものも数多く含まれている。全国協議会はこれらのがん登録の集合体にすぎず、財政的基盤は極めて弱いものでしかない。一定の質以上の地域がん登録のデータは「5大陸のがん罹患率」に記載されるが、これまで第6巻まで発刊されたモノグラフに記載されたわが国の地域がん登録は数少なく、1993年出版の第6巻には、わが国からは6つの登録室のデータが記載されているにすぎない。また、地域がん登録の国際的な機関である、国際がん登録協議会(International Association of Cancer Registries)が1970年に設立され、1991年現在、93

図1 主要部位別のがん年齢調整罹患率の推移、大阪府

(出典：大阪府におけるがん登録第57報)



カ国、239登録室が参加しているが、わが国からは10登録室が参加しているにすぎない。

このような困難な状況を打開するための手がかりは、英国のOPCSによる全国がん登録や米国NCIによるSEER計画などの先進国のがん登録の仕組みとわが国のそれとを比較することによって得られる。この比較によってわが国の地域がん登録には2つの大きな問題点があることが指摘されている³⁾。第1の問題点は、地域がん登録の基盤をなす各病院の病歴室(院内登録室)がわが国では極めて弱体であることであり、第2の問題点は、地域がん登録の全国システムのあるべき姿がわが国では明示されておらず、国からの支援が極めて貧弱であることである。この2つの問題点を解決しなければ、わが国における地域がん登録の質的発展は望めないといわざるをえない。

3. 地域がん登録の意義とその役割

これまで、わが国の地域がん登録ががん対策の中にきちんと位置づけられていないこと、このためわが国のがん登録は量的な発展はあっても質的には大いに問題があることを述べた。しかし、がん登録が如何に役立つかを具体的に示さない限り、関係者の理解を得て、地域がん登録の質的な発展の裏付けとなる予算を獲得することはむづかしい。

地域がん登録は「特定人口集団におけるがん患者のすべてを把握し、罹患から

治療もしくは死亡に至る全経過の情報を集め、保管、整理、解析すること」と定義されているが、本節では地域がん登録の意義とその役割について、簡単に述べることにする。

1) がんの実態把握

がんの実態を把握するための主要な指標として、がんの死亡数・死亡率、がんの罹患数・罹患率とがん患者の生存率とがある。がんの死亡については国の指定統計である人口動態調査から得ることができるが、がんの罹患率及びがん患者の生存率についてはがん登録の仕組みがなければ得ることができない。

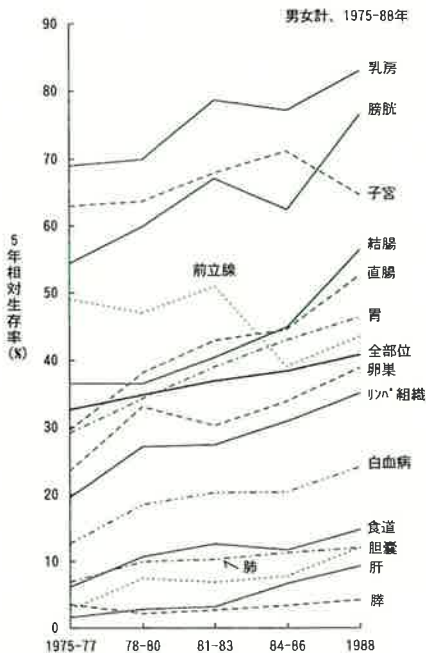
図1にがん罹患率の推移を示した。この30年大阪府がん登録による主要部位の間のうちにわが国のがんの罹患の部位別パターンは大きく変化したことがわかる。これらのがんの罹患の動向には環境要因の変化が関与していると容易に想像できる。図2には大阪府がん登録による主要部位のがん患者の生存率の推移を示した。がん患者の生存率は部位によって、乳房、子宮などの高位群、胃、結腸、直腸などの中位群、肝、胆のう、膵、肺などの低位群の3つに分かれるが、問題は低位群での改善の傾向が余り見られないことである。

2) 対がん活動の企画と評価

図1、2に示したとおり、最近肺がん、肝がん、膵がんなどが増加しつつある。

図2 がん患者の5年相対生存率の推移、大阪府下

(出典：大阪府におけるがん登録第57報)



が、これらのがんの生存率は低く、最近になっても改善傾向はみられていない。一方、わが国のがん予防対策はこれまでがん検診を中心に展開されてきた。果たして、これらの難治がんに対して検診は有効であろうか。がん検診の有効性のきちんとした評価のためには、実験的手法の無作為対照比較試験を行うことが必要であり、これが不可能な場合には次善の策として観察的手法の症例対照研究が行われる。しかし、がん検診が有効か否かはこれらの手法によらなくても、生存率を検討することによって簡単にスクリーニングして目途を立てることができる⁶⁾。表に臨床進行度別にみたがん患者の生存率を示したが、病巣が局所に限局していたものに限っても肺がんが44.5%、肝がんが16.0%、膵がんが18.9%と他に比べてきわめて低くとどまっている。これらのがんには、現在の医療水準では早期発見・早期治療に多くを望めないことは明らかである。

一方、肺がん、膵がんの主要な原因として喫煙があり、肝がんの原因としてB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスがある。とくに喫煙は肺がん、膵がんだけでなく口腔がん、食道がん、胃がん喉頭がん、膀胱がんなど多くのがんの原因となることがすでに国内外の多くの疫学研究により確立している。従って、これらの喫煙関連がんに対しては検診でなく喫煙

表 臨床進行度別5年相対生存率、主要部位別

—大阪府下届出患者、男女計、1988年—

(出典：大阪府におけるがん登録第57報)

部位	観察数	5年相対生存率 (%)				
		限局	所属リンパ節転移	隣接臓器浸潤	遠隔転移	進行度不明
全部位	12,295	72.7	48.1	16.5	7.1	25.2
食道	256	33.8	15.5	1.9	0.0	12.0
胃	2,916	89.0	40.5	17.1	2.9	22.4
結腸	872	92.5	66.9	30.0	2.2	37.8
直腸	538	85.1	58.2	21.4	5.6	28.7
肝臓	1,331	16.0	0.0	2.9	2.4	5.8
胆のう	351	44.5	22.7	2.8	0.0	10.9
膵臓	397	18.8	3.7	2.0	0.0	10.7
肺	1,489	44.5	15.1	2.6	0.9	4.3
乳房	898	94.9	79.4	58.2	6.5	67.7
子宮	540	83.3	44.3	40.9	22.2	49.4
膀胱	302	92.5	89.6	18.7	7.9	49.1

対策を展開するべきである。欧米諸国では1960年代より喫煙対策に取り組み、国民のタバコ離れとこれに伴う肺がんの罹患率、死亡率の減少などの成果をすでにあげているが、わが国でも早急に本格的な喫煙対策に取り組むべきである。ただし、喫煙対策に取り組むに当たっては、事前に、防煙・禁煙サポートの具体的な方法の開発とその評価や、対照を設定した地域・職域ぐるみの喫煙対策の展開とその評価などの研究を行う必要がある。米国では、1982年よりNCIがSTCP (Smoking and Tobacco Control Program) を開始し、およそ60の喫煙防止や禁煙指導の介入研究や、COMMIT (Community Intervention Trial for Smoking Cessation)、さらに続いて1991年から、ASSIST (American Stop Smoking Intervention Study for Cancer Prevention) のような大規模な研究が展開されている。

次に、がん罹患の将来予測はがん対策を企画し推進する上で重要な作業である。通常は、これまでに観察されたがんの罹患率の動向に適切な回帰式をあてはめ、これを将来にまで外挿するという手法で予測がなされる。津熊らは⁷⁾、大阪府がん登録資料にもとづいて西暦2015年までのわが国のがん罹患動向を推計しているが、主要な推計結果は次のとおりである。(1)がん罹患数は今後増加し、2015年の全国がん罹患数は737,000人で1985年の2.5倍となる。(2)特に高齢者のがん

患者が急増し、2015年には70歳代と80歳以上のものが全がん患者の中に占める割合は各々ともに31%となる。(3)肝がん、胆のう・胆管がん、膵がん、肺がんの4部位の、いわゆる難治がんが急増し、2015年には、全がん患者の41%を占めるようになる。

以上の推計結果は今後対がん医療が困難化することを意味しており、従来の「早期発見・早期治療」路線一辺倒からがんの1次予防対策と緩和ケア対策をも強力に展開するよう転換をはかる必要があることを示している。

3) 疫学研究への応用

地域がん登録は、がんの実態把握を第一義的な目的としており記述疫学そのものであるが、がんの要因解明を目指した分析疫学に対しても、がん登録資料を活用することができる。

まず、がん登録資料との記録照合によりがん罹患の有無を調査するコホート研究がある。がん登録では、同一の患者に関する複数の情報が異なる時点で届出されることが多く、がん患者毎に情報をまとめるために生年月日、姓名、性、住所、部位などを手がかりにして同一人物か否かを判定する照合作業がくりかえしおこなわれる。この作業を外部ファイルとの照合にそのまま応用すれば、外部ファイルの中のある個人がその後がんと診断されたか否かを容易に知ることができ

る。ただし、がん登録との照合はあくまで passive follow-up であり、がん登録の届出精度、記録照合の精度の影響を受けること、がん以外の死因による死亡は把握できないこと、他府県の転出の場合も把握できないことなどに注意を要する。

これまで私達はがん登録との記録照合による追跡調査の方式を用いて HBs 抗原陽性献血者の追跡調査⁹⁾、萎縮性胃炎の追跡調査⁹⁾、大腸ポリープの追跡調査¹⁰⁾ などをおこなってきた。この方式の利点は、外部ファイルに生年月日、姓名、性、住所の個人同定項目ががん登録と同じように入力されてさえいれば、多数の対象であっても、電算機を用いて容易に追跡が可能となることである。

これまでに行われたわが国の大規模なコホート研究としては、原爆被爆者の追跡調査、平山の計画調査や上島などによる循環器疾患基礎調査の追跡調査などがあり、現在進行中のものとして、環境庁コホート、文部省コホート、厚生省コホートがある。これらは本籍地照合あるいは住民票照合と保健所に保管の死亡小票により生死及び死因を把握する active follow-up で多くの人手や作業量を要するものである。これらの追跡調査に比べ、がん登録との照合による追跡調査は、正確さにはやや問題は残るものの、追跡対象のファイルさえ整理されていれば容易に実施することができる。現在、私達は大阪府立成人病センター集団検診第1部と協同して、循環器疾患検診受診者の追跡をこの方式を用いて進めている。今後、他にもこのような協同調査の実行可能性を検討していきたいと考えている。

なお、最近になってわが国でも、がん予防の分野において介入研究がおこなわれるようになった。がんの発生をエンドポイントとする研究では多数の対象を追跡する必要があるが、この場合がん登録との照合による追跡を活用することができる。具体的な例としては、種々の化学予防の介入研究の他に、インターフェロン投与による肝がん予防効果の有無の判定、Helicobacter pylori の除菌による胃がん予防のトライアルなどが考えられる。また、日本版 national polyp study の構想(大腸ポリペクトミー後のサーベイランスの適正な間隔の検討)などもありうる。これらは今後のがん登録資料の活用有望な分野と考えられる。

コホート研究と並ぶ分析疫学の手法の

症例対照研究としては、登録されたがん患者を case とする population-based case-control study が考えられる。分析に用いる情報としては届出票に記載された情報以外に医療機関のカルテに記載の情報や患者・家族からの情報がありうる。しかし、届出の遅れや登録室の処理に必要な時間のための遅れの問題があり、また、医療機関や患者への follow-back の実施は、がん登録の性格から通常は困難である。むしろ、がん登録とは別に、多施設協同調査のための組織をつくる方が実行可能性が高い。国外では、IARC の膀胱がんの要因解明のための SEARCH プロジェクト、Fontham らの環境タバコ煙と肺がんとの関連を調べた多施設協同調査の例があり、国内では「大阪から肺がんをなくす会」の肺がんの要因解明の多施設協同調査¹¹⁾がある。この場合、がん登録は協同調査に参加した医療機関で取扱う患者の代表性等を検討するのに有用である。

しかし、がん登録資料を活用した症例対照研究の手法はがん検診の有効性の評価においては有用である。がん登録資料によって、対象とした地域や職域におけるがん症例をもれなく把握し死亡に至るまでの診断の経過を知ることができる。現在問題になっている神経芽腫のスクリーニングの有効性についても、がん登録資料を活用した症例対照研究の手法によって詳しく検討することができるはずであり、私達はその実施に向けて準備を進めつつある。

おわりに

地域がん登録は、わが国では残念ながらまだがん対策の中できちんと位置づけられておらず、人員的にも財政的にもその基盤は弱いものでしかない。

しかし、今後のわが国のがん対策は evidence-based decision making にもとづくべきだとするならば、がん登録は必須の仕組みである。がん登録によって初めて、今何が起りつつあるのか、それはなぜか、今後どのようなことが予想されるか、それに対してどう対処するべきかが、はっきり見えてくる。

わが国の地域がん登録の基盤を強化していくためには、現在の困難な条件の下においても、がん登録の登録精度向上に努め、がん登録資料を利用しやすいものに工夫するとともに、がん登録のデータ

にもとづきがん対策に対して積極的に発言するなどの活動を通じて関係者の理解を求めていくべきであろう。この NEWSLETTER への投稿は、その一環である。会員の先生方の忌憚のないご批判、ご意見をいただければ幸いである。

本文は、地域がん登録全国協議会発行の「役に立つがん登録」(JACR-Monograph No.1, pp.17-28) に掲載の総説論文「対がん活動におけるがん登録の役割」を許可を得て加筆修正し転載したものである。

文献

1. 厚生統計協会(編): 厚生指標臨時増刊「国民衛生の動向」第42巻9号, pp.114-118, 厚生統計協会, 東京, 1995.
2. 厚生省公衆衛生局(編): 第4次悪性新生物実態調査報告, 日本対がん協会, 東京, 1980年.
3. 厚生省公衆衛生局(編): わが国における今後のがん予防対策について——がん予防対策打ち合わせ会報告, 日本対がん協会, 東京, 1980.
4. 末舛恵一(監修) 厚生省保健医療局疾病対策課(編集): 数字でみるがん'90——第5次悪性新生物実態調査報告——, 総合医学社, 東京, 1990.
5. 藤本伊三郎, 花井彩, 津熊秀明: ガンの実態とその把握方法, 末舛恵一, 大島明(編): 癌の臨床医学, 図説臨床「癌」シリーズNo.36, pp.60-68, メジカルビュー社, 東京, 1992.
6. Wald, N.J.: Principles of cancer screening. World Conference for Cancer Organisation, Melbourne, 1996にて発表.
7. 津熊秀明, 北川貴子, 花井彩, 他: がん罹患の将来動向——西暦2015年までの全国値推計—— 癌の臨床 38: 1-10, 1992.
8. Oshima, A., Tsukuma, H., Hiyama, T., et al.: Follow-up study of HBs Ag positive blood donors with special reference to effect of drinking and smoking on development of liver cancer. Int. J. Cancer 34: 775-779, 1984.
9. Tatsuta, M., Iishi, H., Nakaizumi, A., et al.: Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer Int. J. Cancer 53: 70-74, 1993.
10. Murakami, R., Tsukuma, H., Kanamori, S., et al.: Natural history of colorectal polyps and the effect of polypectomy on occurrence of subsequent cancer. Int. J. Cancer 46: 159-164, 1990.
11. Sobue, T., Suzuki, T., Fujimoto, I., et al.: Lung cancer risk among exsmokers. Jpn.J.Cancer Res., 82: 273-279, 1991.