

NEWS LETTER

No.12 June 1997

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

最新の研究成果を発表

熱心に第4回研究会、193人が参加

第4回日本がん予防研究会（代表世話人・西野輔翼京都府立医科大学大学生化学教室教授）は5月16日（金）、17日（土）の2日間、神戸国際会議場に193人が参加して開催された。

初日は一般演題口演発表とポスター発表、2日目はワークショップ、シンポジウムで最新の研究成果を発表した。会場の参加者からは熱心な質問が相次ぎ、時間をオーバーするほどの盛会ぶりだった。

代表世話人あいさつ

まず、はじめにこのようにたくさんお集りいただきましたことに対しまして深く感謝いたします。日本がん予防研究会も第4回目を迎え、ますます広い範囲から注目されるようになり、発展を続けておりますこととはご同慶の至りでございます。

さて、今回の研究会はUICCシンポジウムとの共催で運営いたしました。そのメリットといたしまして、UICCシンポジウムにおけるchemopreventionのセッションのポスター発表を、引き続き本研究会においても掲示してもらうことができましたので、より厚みのある内容になりました。ポスター発表の演題数は、本研究会のみでは52題ですが、両方を合わせますと70題を越えております。これから、その中の6題についてポスターディスカッションセッションとして口演発表・討議をしていただいた後、ポスター会場へ移動して、討議を続けていただきます。なお、この掲示は明日まで継続



いたしますので、本日まわりきれなかった場合には、ぜひ明朝あるいは昼休みなどにご覧いただき、情報収集にご活用下されれば幸いです。また、UICCシンポジウムにおける企業展示もご好意により明日の昼まで継続されておりますので、そちらの方へもお越し下さい。

がん予防の研究は日本において急速に進展しはじめましたが、ここで今後の方針をしっかりと見極めておくことは重要なことだと考えております。方針が誤っておれば、大きな損失を招くことになるか



らです。そこで、明日のワークショップにおいて、抗酸化物質を取り上げて、この点を踏まえた討議を展開していただきたいと期待しております。

また、今後、これまでにはなかったアプローチでがん予防に取り組むことは、日本がこの分野で世界に貢献するためには特に重要であることは明らかです。そこで、シンポジウムにおいて、新しい考え方を提示していただき、どのようなことが可能性のある方向なのかを考える契機としたいと思います。

この2日間、すべてを合わせますと演題数は80題を越しますので、かなりハードなスケジュールとなりますが、活発な討議が行われ、実りの多い研究会となりますよう、皆様のご協力をどうぞよろしくお願い申し上げます。

（代表世話人：西野輔翼・京都府立医科大学大学生化学教室教授）

一般演題口演発表

口演会場の国際会議室は中規模の適当なサイズの会場であった。発表は6題でいずれも一般のポスター発表演題から選ばれたもので、全てを私が進行させることとなった。

第1題目は、田中卓二ら（岐阜大・医・第一病理）による「Chemoprevention of 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat oral carcinogenesis by the synthetic organoselenium compound 1, 4-phenylenebis (methylene)-selenocyanate」に関する発表であった。疫学的に口腔や食道癌の患者では血中のセレン量が少ないという事実に基づく実験で、F344ラットに発癌物質4-NQOと同時に、あるいは投与後に合成有機セレンニウムの一つであるp-XSCを10および30ppm（飼料中）の濃度で投与すると、舌の扁平上皮癌の発生がp-XSCの用量に相関して、特に4-NQO投与後処置群で著しく減少した。その機序としてp-XSCは肝及び舌における解毒酵素活性を亢進させ（イニシエーション期を抑制）、さらに舌の扁平上皮のポリアミン量を減少、細胞増殖活性を抑制（プロモーション期を抑制）した結果と考察され、新たな化学予防物質の一つとしての有用性を提示した。体重減少や毒性を示すこともないとのことであるが、化学予防としての有用性を発揮するには、他の臓器における発癌に及ぼす影響とともにこの物質の長期安全性の検討が十分に必要がある。

成沢富雄ら（秋田大・医療短大）は「Effects of Lycopene and Tomato Juice Rich in Lycopene against Aberrant Crypt Foci (ACF) and Tumors in Rat Colon」について報告した。ラットにN-methyl-N-nitrosourea (MNU)を注腸し、その後カロテノイドの一種で抗酸化能がβ-カロテンの2倍の強度を示すリコペンを強制経口投与(0.12mg/日以上)すると、大腸前癌病変のマーカであるaberrant crypt foci (ACF)が有意に抑制された。さらにリコペン17ppmを飲料水にて、またトマトジュース希釈水（同等のリコペン含量）をMNU処置後投与すると、実験開始35週の時点で、大腸癌の発生は対照群の54%に比較してリコペン投与群では33%、特にトマトジュース投与群では21%と明らかに抑制された。これらの結果はトマトジュース摂取と癌発生は負の相関にあるとする疫学的データと一致した。今後リコペン、特にトマトジュースに何故強い抑制作用が認められたかの作用機序を明らかにし、実践的な応用への道を進めることが望まれる。

第3題目に大島武二ら（国立がんセ・研・がん予防）は「1'-Acetoxychavicol acetate (ACA)による活性化マクロファージの一酸化窒素産生抑制作用」を発表した。ACAはタイ国産のショウガ科に属する食用植物、ナンキョウに含まれており、肝、口腔及び皮膚発癌抑制を示すことが認められている。演者らはその機序解明を試み、実験を行った。マウスマクロファージ由来のRAW264細胞を

lipopolysaccharide (LPS)またはIFN-γで刺激してNO合成酵素(iNOS)を誘導した。この培養系においてACAはLPSおよびIFN-γで誘導されるNO産生をいずれも低濃度から用量依存的に抑制し、NO産生の減少と相関してiNOS mRNAおよび蛋白量の低下を認めた。またACAはiNOS遺伝子の転写活性化を抑制することによりNO産生を抑制していると考えられた。したがってACAの発癌抑制にはNO産生抑制作用が関与していることを示した。これに対し他の抑制機序の可能性が質疑された。

第4題目は福武昌人ら（国立がんセ・研・がん予防）による「Cyclooxygenase-2 (COX-2) 選択的阻害剤ニメスリドの大腸発癌抑制効果」であった。ニメスリドはCOX-2の選択的阻害剤で、ラット大腸発癌抑制作用を示し、かつスリダックなどのNSAIDに比較して潰瘍などの副作用が少ないという特徴を持つ。演者らはこのニメスリドのマウス大腸発癌に対する抑制作用を検討した。アゾキシメタン(AOM)投与前から実験終了までニメスリドを飼料中にて投与すると、大腸腫瘍の発生は対照群の54%に対し、200及び400ppm投与では32,25%に半減することがわかった。さらに家族性大腸ポリポーシスの疾患モデルマウスであるminマウスにおける腸管のポリープの自然発生を抑制することも明らかにした。このことからニメスリドが副作用を呈することなく大腸癌予防物質として極めて有用であることが考えられた。

第4回日本がん予防研究会

熱心に行われた一般演題口演発表



鰐淵英機ら（大阪市大・医・第1病理）は「血管新生阻害剤TNP-470によるラット膀胱発癌の抑制」を報告した。膀胱癌が発生、進展するためには血管の新生が必須である。そこで血管新生を阻害することにより、癌の発生進展が抑制されるか否かを検討した。血管新生阻害剤TNP-470はfumagirinの誘導体でin vitro、in vivoにおいて内皮細胞の増殖を阻止することにより、血管の新生を抑制することが明らかにされている。ラットに膀胱発癌物質BBNを投与後、TNP-470をミニポンプにて皮下持続投与すると、膀胱癌の発生が対照群と比し有意に減少した。また前癌病変の発生も抑制された。このことは血管新生阻止が癌の発生を明らかに抑制することを証明したものであり、膀胱がんの二次予防（再発予防）に興味ある基礎資料を提供したと考えられる。今後、大腸を始め種々の臓器におけるTNP-470の発癌抑制作用の検討が望まれる。

中井一元ら（北大・医・癌研・病理）は「MnSOD遺伝子導入によるマウス退縮型癌細胞の炎症細胞介在性悪性化進展の予防」という主題にて発表した。マウス退縮型（QR）癌細胞は活性酸素によって悪性化進展を起こすことを既に演者らは報告している。今回はQR-32癌細胞にMnSOD遺伝子を導入、過剰発現させ、その悪性化進展が阻止できるか否かを検討した。ラットMnSOD cDNAをlipofectin法にてQR-32癌細胞に導入し、クロニングによりQR-32 SOD-23および-24を得た。これらの細胞をC57BL/6系マウスの皮下にゼラチンスポンジと同時移植すると悪性化進展が有意に低下した。この結果はQR-32癌細胞の悪性化進展の要因には活性酸素が関与していること、また細胞内抗酸化酵素が癌の悪性化進展の予防に重要な役割を担っていることを示した。今後、この事実と癌関連遺伝子との関連についての追究が望まれる。

以上、それぞれの発表に対して活発な質疑がなされ、その為、予定時間を約15分オーバーしてしまった。それはそれぞれが独自のアイデアで癌予防の確立をめざし、取り組んでいる結果と思われ、今後これまで以上にこの領域の研究を推進することがヒト癌予防に重要と考えられた。（座長：福島昭治・大阪市立大学医学部第1病理教授）



説明にも熱の込める一般演題ポスター発表

一般演題ポスター発表

一般演題の発表は基本的にはポスター発表の形式で行われた。演題数は52題[UICCシンポジウムのポスター（19題）も入れると総数71題、以下括弧内の数はUICCシンポジウムのポスター発表分を示す]で、多彩なプログラム内容であった。その中でも、化学予防の分野での発表が特に多く、39題（13題）にのぼった。天然化合物と合成化合物の両方が研究対象として取り上げられていたが、これまでと同様に今回の研究会においても、やはり天然由来の化合物に関するものが多く、30題（11題）の発表が行われた。この中で、精製した天然化合物を用いて研究されたものが15題（2題）であり、粗抽出物あるいは食品そのものを用いた研究が15題（11題）であった。すなわち、精製されていない混合物を用いた研究も広く行われていることが分かる。実用的な見地からすれば、混合物を用いた研究は意義の高いものであり、また方向性をさぐるためには優れた方法であろう。また、ヒトを対象とした研究においては、精製した化合物を必要量準備することが経済的な理由から不可能のことが多く、したがって混合物を用いるケースが多い。なお、研究対象となった天然化合物の多くのものは食品あるいは生薬由来であった。ところで、身近な素材から有望なものが見出されている場合があり、注目すべきであろう。たとえば、

お米に含まれている有効成分の研究などは、これまで見逃されてきた分野であり、今後の発展が期待される。また、ビールから抗変異原物質が見出されたという話題性に富んだ研究発表も行われた。一方、合成化合物を用いた化学予防の研究の場合、選択的な作用を示すものを見出す努力が続けられている。たとえば、ターゲットとなっているのは、COX2、一酸化窒素産生系、オルニチン脱炭酸酵素、テロメア/テロメララーゼ、プロテアーゼ、血管新生系などであり、それらに対して選択的に作用する新規合成化合物の研究は今後ますます活発になるものと予測される。化学予防の分野以外では、biomarkers（リスクアセスメント用のbiomarkers、および効果判定用のsurrogate biomarkers）に関する研究、発がん抑制機序解析に関する研究、新しい評価システムの開発など重要な研究分野からの発表があり、充実した内容となった。また、遺伝子操作を活用することによって、がん予防の分野においてターゲットと考えられている遺伝子の意義付けを行ったり、新しいスクリーニング系を確立したり、あるいは遺伝子導入による悪性化の進展予防を試みるなどの研究が発表されたが、このような新しい研究の流れは、今後急速に展開して行くものと予測される。

（代表世話人：西野輔翼・京都府立医科大学学生化学教室教授）

ワークショップ

抗酸化物質によるがん予防
—展望と問題点—

活性酸素は種々の生体傷害を引き起こし、がんをはじめとする多種多様な疾病発症に関与していることが指摘されている。また、抗酸化物質は、発がんのイニシエーションあるいはプロモーション段階で発がんを抑制することが知られている。ならば、全ての抗酸化物質がいつでも発がんを抑制するのかとなると、事はそのように簡単でないことがわかってきた。 β -Caroteneの多量摂取は、喫煙者の肺がんリスクを上昇させることが明らかにされた。このような背景から、酸化剤及び抗酸化剤の研究に従事している5人の演者より最新の研究成果の発表がなされ、それら演題につき活発な討論が行われた。

まず、大澤俊彦（名古屋大・農・応用生物科学）は、クルクミン類縁体、特にテトラヒドロクルクミンの発がん抑制作用について報告した。ターメリックの黄色の色素成分の1つであるクルクミンは、体内でテトラヒドロクルクミンに変換され、より強い抗酸化作用を示すことが明らかにされた。このテトラヒドロクルクミンは大腸がん及び腎臓がんの発生を抑制することも示された。更に、活性酸素生成により生ずる4-ヒドロキシノネナルや8-ヒドロキシデオキシグアナノンに対するモノクローナル抗体を用いた、生体の酸化傷害の測定法の有用性が強調された。

前田浩（熊本大学・医・微生物）は、脂質の酸化により生ずる alkyl peroxide (LOOH) と myoglobin や hemoglobin 等のヘム化合物との反応により生成する alkyl peroxide radical (LOO \cdot) が細胞傷害やDNA傷害を引き起こす一要因であることを発表した。更に、精製していないオリブ油やゴマ油には、LOO \cdot のスカベンジャーが含まれているが、市販の高純度植物油には抗酸化物質が存在していないため、LOO \cdot が生じやすいことを指摘し、注目された。

広瀬雅雄（名市大・医・第一病理）らは、天然及び合成抗酸化物質の発がん抑制及び促進効果について発表した。ヘテロサイクリックアミンである MeIQx と抗酸化物質を同時にラットに投与し、肝発

がんへの影響を調べると、HTHQやBHAは抑制効果を示し、Ferulic acidやCurcuminは逆に促進効果を示すことが報告された。一方、発がんプロモーション段階ではHTHQは前胃、BHAは前胃及び膀胱で発がん促進作用を有することも示された。抗酸化剤は、一般には発がん抑制作用を示す場合が多いが、投与量、臓器の種類及び発がん段階の違いにより、発がん促進作用を示すことがあり、その使用にあたっては、十分な配慮が必要であることが指摘された。

後半2題はベータカロテン投与による介入研究の意義とその問題点について討議された。

まず、岡山済生会病院の糸島らはベータカロテンの長期投与によるHCV、HBV関連肝硬変から肝臓がんへの進展抑制を図るため、38症例の肝硬変患者を無作為に3群別〔D群（ドナリエラ藻）12例、P群（パーム油）13例、S群（合成オールトランス）13例〕し、毎日ベータカロテン量として30mgを投与し、AFP測定、PIVKIIと超音波、CT、MRIなどにより、患者を1993年から33カ月間追跡した。その結果、D、P、S群でそれぞれ3、6、4例の肝臓がん（開始後4カ月以内の発症例は除外）を観察し、期待罹患数と比較してベータカロテンの抑制効果は認められなかった。問題点として、1) 最近の知見から30mgの投与量が多すぎないか、2) 予防効果を判定するための開始直後症例除外の期間設定（4カ月）は適切か、3) 肝硬変より慢性肝炎の時期から介入すると効果が期待できないか、などの指摘があった。本研究は本邦の化学予防による介入研究への重要な情報を提供している。

次に、国立がんセンターの津金は世界中で実施されてきたベータカロテンによる化学予防のための大規模な介入研究を要約し、その意義と問題点を疫学的視点から整理した。ベータカロテンによる化学予防の出発点には、1) 疫学研究によるベータカロテン（野菜、果物などを含む）のがん抑制効果は明らかである、2) 生物学的にベータカロテンには抗酸化作用と免疫賦活作用を介したがん抑制効果が認められる、3) 動物実験でがん抑制効果が認められる、4) ベータカロテンをヒトに比較的大量投与しても副作用がない、など介入研究の実施を支持する多

くの知見があった。しかし、その後の研究により、1) ベータカロテンの予防効果には臓器特異性が認められる、2) 動物実験による予防効果に量・反応関係が認められ、大量投与は効果なく弊害を生じる場合もある、などの知見が明らかになってきた。要は化学予防のためのヒトへの介入実施に当たっては、対象物質の効果と副作用、投与量、対象疾患などについて十分に吟味しておく必要がある。

総じて、期待の大きい化学予防の介入研究について問題点をまとめておくと、1) 予防的介入は人間の生き様への介入であり、対象者の十分な理解は不可欠条件である、2) 抗酸化剤のような予防物質でも「過ぎたるは及ばざるが如し」の鉄則があることを認識する、3) 少量投与と長期観察による効果判定は時間がかかるので、エンドポイントとして他段階指標を設定する、などとなり、いずれの予防介入研究も成功させるには、廻り道をも疎まない研究者と被験者の忍耐力と大規模な経済的支援とが求められる。（座長：若林敬二・国立がんセンター研究所がん予防研究部長、田島和雄・愛知県がんセンター研究所疫学部長）

シンポジウム

「独創的な発想」・「新しい素材」
によるがん予防

平成9年5月17日、第4回がん予防研究会の第2日目に行われたこのシンポジウムは、西野会長の発案によるもので、日本のがん予防研究の発展にかける会長の意気込みと期待がよく伝わってくる企画であった。

第一演者の国立がんセンター研 津田洋幸博士は、牛ミルク中のラクトフェリン (bLF) およびそれから精製された抗菌ペプチドであるラクトフェリン (bLFcin) の発がん抑制作用を報告した。すなわち、F344雄ラットのAOM誘導大腸発がんは、2%のbLFないし0.1%のbLFcinの経口投与により、対照群 (n=40) では57.5%に腺がんの発生を見たのに比し、それぞれ15%および10%に抑制された。またこれらの物質は、B16X31-2細胞の肺転移を抑制した。抑制の機序の1つとして、腸内細菌叢の β -glucuronidase

活性の低下に伴う遊離胆汁酸生成の減少による細胞回転の低下と、NK活性上昇による免疫学的効果が指摘される。特に転移の抑制は、ヌードマウスの移植腫瘍では見られず、免疫機序の関与がうかがわれた。津田博士の報告は、ミルクという生活に密接した食物の発がん抑制作用を、はじめて明らかにした点で注目される。

第二演者の明治薬科大 奥山 徹博士は、ラッキョウおよびアシタバから単離した3種のカルコンが、DMBA→TPAのマウス皮膚2段階発がんモデル、および4NQO→グリセロールのマウス肺2段階発がんモデルにおいて発がん抑制作用を示したこと、更にアゾキシメタンによるマウス腸発がんの抑制作用があることを報告した。これらの実験で用いられたカルコンの量は、漢方における薬用量であって、通常の食用量とはかけはなれてはいるが、しかし日本人一般の食用に供され、また生薬甘草としても用いられるラッキョウと、伊豆地方で食用にされるアシタバの成分ということで、その成績に興味を持たれる。

第三演者の京都府立大 徳田 春邦博士は、NOドナーである(E)-4-methyl-2-((E)-hydroxyimino)-6-methoxy-5-nitro-3-hexenamide (NOR1) およびNOC5をイニシエーター、TPAをプロモーターとする実験、およびDNBAをイニシエーター、NOドナーをプロモーターとする実験の両方において、NOドナーの顕著な発がん性を認め、更にこの作用は抗酸化剤であるクルクミンにより抑制されることを示した。この実験が、NOの発がん系として確立すれば、NO産生の抑制を通じ発がん予防因子の検索をすることができるかと期待される。しかしながら、質疑応答では、NOによる発がん性は、通常はこれ程顕著に出るものではないので、NOドナー自体の発がん性やその他炎症の誘起等、間接的メカニズムが関係している可能性があるとのことを十分除外する必要がある、との指摘があった。

第四演者の東大 武藤 誠博士は、大腸発がんにおけるアラキドン酸-プロスタグランジンH₂カスケードにおける、2種のサイクロオキシゲナーゼの中のCOX-2の発がんにおける役割を明らかにするため、Apc (+/-)でCOX-2 (-/-)のダブルノックアウトマウスを作成し、COX-2 (-/-)動物では、著しく腸管腫瘍の発生が低下することを示した。更にApc (+/-)マ



和気あいあい、料理に舌鼓を打つ懇親会

ウスに新たなCOX-2阻害剤を投与すると、sulindacよりも顕著に、腸管腫瘍の発生が抑制された。これらの所見は、COX-2が大腸発がんの進展において主要な役割を果たしていることを初めて直接的に示したものとして評価される。またここに紹介された新たなCOX-2阻害剤が、有効な大腸発がんの有効な予防剤となる可能性がある。

第五演者の京都府立医大 酒井 敏行博士は、「遺伝子調節化学予防」の戦略を紹介した。すなわち、例えば、多くの腫瘍においてp53失活があり、そのためWAF1、gadd45あるいはbaxの活性が低下し、ひいてはがん化の高危険状態が生み出されている。そこでWAF1あるいはその他の遺伝子のそれぞれのプロモーターを活性化する物質を投与することにより、p53機能欠失をカバーし、発がんを予防することができると期待される。実際に酪酸は、WAF1遺伝子のプロモーターのSp1部分を強力に活性化すると共に、細胞周期をG₁期に停止させる作用があることが示された。

最後に北川座長より、がんの化学予防は、アメリカでかなり進んでいるので、いつまでも後塵を拝しないためには、新しいアイデアで研究すること、日本で日常的に用いられる食品の中から有効物質を見出すこと、なるべく、遺伝子変換



ジェスチャーたっぷりに研究会のさらなる発展を呼びかける杉村隆名誉会員(国立がんセンター名誉会長)

マウスなど、腫瘍の自然発生モデルを用いて発がん抑制効果を解析すること等が重要であろう。また低濃度・長期間の実験を重視すること、多臓器における効果を調べる必要がある、等のコメントが述べられ、閉会となった。

今回のシンポジウムは、興味深い発表と熱心な質疑応答が続き、すこぶる充実していたと云える。

(座長：北川知行・癌研究会癌研究所長)

〈特別寄稿〉

がん予防と天寿がん

北川 知行
(癌研究会癌研究所長)



DNAの合成や修復には一定の確率で避け難くエラーが生じる。この様な状況を見ると、がん細胞の発生は、ある程度までは生きていることの税金のようなものと考えられる。通常のがん細胞は、複数のがん関係遺伝子の変化が蓄積して生じるので、長生きすればする程がん発生のリスクは高くなるのである。

一次予防が完全にはできないとすると、二次予防に期待がかけられるが、早期発見にも、さまざまな局面において限界があるのは周知の事実である。

この様な状況を理解した上で、がんを考え、がんに対処していくことが必要である。

5. 超高齢者のがん死は一種の自然死である

多くの高齢者・超高齢者のがんで死亡しており、がんの発生は長生きの税金のようなもので、ある程度までは避け得ないものであるとするならば、超高齢者のがん死は、ヒトの一生の、ひとつの自然な終焉とも考えられる。自然死の一型であるならば、超高齢者の苦しみを伴わないがん死は、ヒトの死に方として必ずしも悪くない選択となる。

6. 天寿がんの2つの症例

苦しみを伴わない超高齢者のがん死の2例を紹介する。

第1例は98歳で亡くなった男性である。この方は生来健康で、医者にかかったことがなかった。亡くなる4カ月ほど前から次第に食欲がなくなり痩せてきたが、自覚症状は全くなく、眠るがごとく大往生を遂げた。亡くなる前に「自分はまれにみる健康体で長生きした。身体に長寿の秘訣があると思うので、大学で解剖して明らかにし、人の役に立ててほしい」と希望した。解剖してみると、胃に10cm大のがんが2個あった。噴門部の方ががんが大きくなったので食欲が落ち、痩せて亡くなったわけである。がんは超高分化型で、おそらく何10年もかけて成長したものと思われた。

第2例は92歳の女性である。91歳の時にたまたま10cm大の肝がんが発見されたが、何の症状もなく元気で茶道の先生をしているので、小児科教授である御子息は、何もしないことにされた。この方は更に半年ほど元気で生活を楽しまれた

1. がん予防のスローガンと天寿がん思想

天寿がん思想を、私をはじめで紹介したのは、1994年7月に札幌で行われた第1回日本がん予防研究会のシンポジウムにおいてであった。その際小林 博会長が立ち上がって“天寿がんも良いけれど、がん予防を推進して、がん細胞を発生させないか、よしんば発生しても発育を抑え、臨床がんになる時期を天寿より遅くすることを目標にしたい”と云われたことを良く覚えている。がん予防の理想としては結構であり、スローガンとしても通りが良いと思う。天寿がん思想は、しかし、理想論は別にして、実際には多数の人達のがんで亡くなっているので、現実のがん死を如何に受けとめるか、という視点から話をしているので、多少噛み合わないところがあった。注意しておくべきことは、上のがん予防のスローガンは、“がん死だけは免れたい(がん以外のものでも死にたい)思想”に連るのに対し、天寿がん思想は、がん死も、ある場合にはヒトの自然死として肯定的に見る視点に立っていることで、これは大きな違いになる。

2. Man is mortal

ヒトは必ず死ぬ。そして死には原因がある。老衰死と云っても、病理学的に検索すれば、大体において何らかの原因が見出されることが多い。高齢者・超高齢者の場合、がんや特別な疾患でなければ、動脈硬化症による脳、心、腎臓等の機能障害が高頻度に見出される。何で死ぬかは、だから、選択の問題である。

3. 超高齢者のがん死は増加している

以前は、“超高齢者は、がんではあまり死なない。がんになる人は、それ以前にがんで死ぬ。長生きするのは、がんにならない体質なのである。”と云われていた。実際に統計を見ても、30年前までは80台の人のがん死亡率は70台よりも低

い(図)。近年になり、80台のがん死亡率がうなぎ登りに増え、全ての年齢の中で最高になってきた(図)。超高齢者のがん死の増加の理由は1)他の病気では死ななくなってがんで死ぬ。2)がんリスクの高い人も長生きして結局がんで死ぬ。3)超高齢者も、病院等で、より正確にがん死の診断が下されるようになった、等が考えられる。たとえば、以前は肝炎・肝硬変の患者は、50歳くらいまでに肝不全や静脈瘤破裂で死亡していたが、近年は治療が進歩し、70歳以上まで長生きでき、替わって以前には見られなかった肝がんが多発するようになった。また二次予防が進歩し、1つ2つのがんは、早期発見で根治してしまい、更に高いリスクで長生きする人達が増加している。

“がんは減るどころか増加している。がん研究は何をしているか”との詰問を時に受けるが、医学・医療の進歩の将にその反映としてがんが増加している、という一面も理解されるべきであろう。

4. がんの発生はある程度までは避け難い

日本の人口の1/4、高齢者では1/3ががんで死亡している。がん予防の高度の実践により、がんの発生をかなり、おそらく数分の1に、減少させることは可能と思われる。しかしがんを、無視できる程度まで減少させることは、多分できないであろう。食物中のがん原物質をゼロにすることはできないし、放射線は空中からも地中からもやって来る。二級アミンと亜硝酸からは、胃内で強力ながん原物質であるニトロサミンが合成される。胆汁にもがん原性がある。何よりも、生理的な代謝に伴い、体内で酸素ラジカルや一酸化窒素素等が絶えず産生されてDNAを損傷している。(Loebによれば、ヒトの細胞1ヶのDNAに酸素ラジカルが1日に誘導する変異の数は10⁶である)。他方

CANCER MORTALITY IN JAPAN (1950-1990)

が、その後食欲が徐々に落ち、最後は衰弱して亡くなった。苦しみはほとんどなかった。解剖時、肝右葉のほとんどを占める高分化型肝がんが見出された。

7. 天寿がんの定義

上の2例は、がん死ではあるが、安らかに天寿を全うしており、本人も家族も、その成りゆきに満足されているように見える。私はこのようながんを「天寿がん」と名付けてみた。改めて定義をしてみると「さしたる苦痛なしに、あたかも天寿を全うしたようにヒトを死に導く、超高齢者のがん」となる。

超高齢者の定義はなかなか難しい。60歳を過ぎると老化の程度は個人差が大きく、カレンダー上の年齢は通用しないと云われるからである。しかし日本人の平均寿命が男性77歳、女性83歳であるので、ここではとりあえずこれに9%上乗せて、男性83歳、女性90歳以上を超高齢者とした。この年齢の下に10歳以上のグレイゾーンがあると考えべきである。

天寿がんの英訳も難しい問題である。大体外国には“天寿”の概念がない。Tenju-gannで押し通すのが良いと考えているが、理解を助けるために敢えて訳すならば、Natural-end cancerとでもなろうか。

8. がん死のあるものを肯定的に見る視点

高齢者・超高齢者のがん死は、他の状況との比較においても、肯定的に見ることができる。がんの場合、死まである猶予期間があり、しかも一定期間の中に必ず死に至る。世の中にはポッキリ病信奉者も多いようだが、多少とも準備する余裕がある方が良いのではなからうか。またボケたり寝たきり老人になって、いつ果てるともなく長らえていることがないのが、自らの尊厳を守る立場からも、周囲や社会にあまり迷惑をかけたくない気持ちからも、良いと考えられる。

9. 天寿がんと判れば治療しない

天寿がんと判れば、攻撃的な治療はしない、ということも重要である。一般に医療の現場では、治療しても良いことはないかと判っていても、なおかつ何もしないことは、なかなかでき難いことである。あらゆる手を尽くし、最善の治療をしたい思いがまずある。他方、何もしないのであれば経営が成り立たない現在の現物

支給の医療制度の問題もある。天寿がんなら治療をしない、という思想を確立することは、“何もしないで良い、何もしない方が良い”という診断の価値を、医療のあり方として、また医療を受ける側の意識の問題として、社会的に捉え直す契機にもなると思われる。

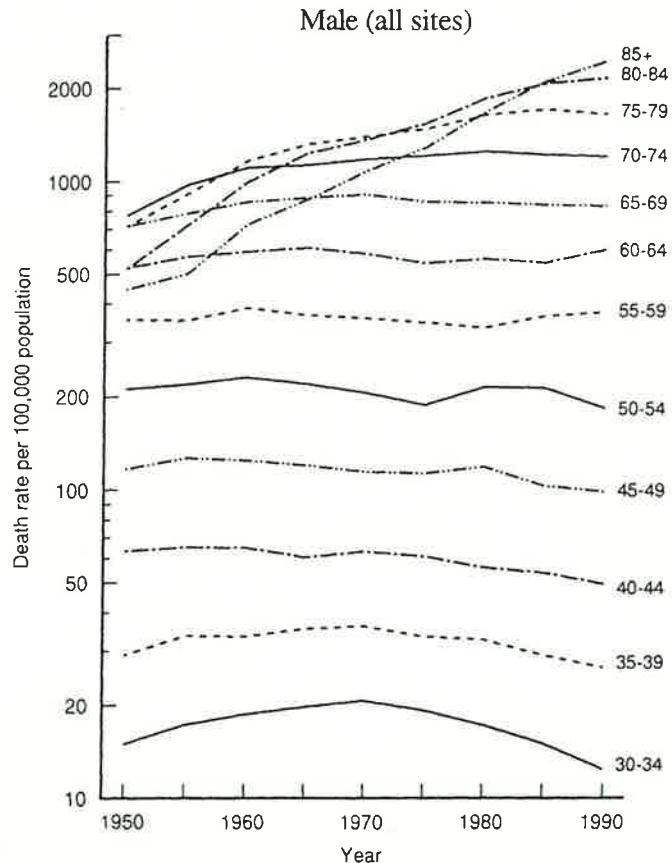
誤解や恣意的引用を避けるためにつけ加えておくが、ここで問題にしているのは、超高齢者のがん、しかも天寿がんである。根治できる可能性のあるがん、特に若年者、壮年者のがんの場合、攻撃的治療を指向することは当然である。

10. 天寿がんの診断

亡くなった後に、結果論として天寿がんであったと云うことは簡単だが、発見時点において天寿がんの診断を下すことは容易ではない。第13項の天寿がん思想への批判に書かれるように、がんの自然史には予測が困難なところがあるからである。しかし私は、将来、遺伝子

レベルの情報も含めて、がんの個性が更に明らかにされると共に、症例が蓄積されれば、ある特徴を有するがんが、特定の臓器の特定の部位に、一定の広がりを持って見出された時に、その後の経緯はかなりの正確度を持って予測できるようになると考えている。100%は無理としても、80%ないし90%の信頼度で天寿がんを診断できれば、良いであろう。

厚生省の天寿がん研究班では、どの様ながんが天寿がんになるか検討している。がんセンターの佐野によれば、胃の幽門部がんは狭窄症状が出、しかも手術により比較的安全に症状を緩和できるので、攻撃的治療(手術)を行う。従って天寿がんにはならない。これに対し、噴門部のがんは、症状は出にくく、徐々に食欲が減退して衰弱死に至る。その反面外科的処置は危険が伴い効果も薄い。それ故天寿がん候補になる。食道がんも噴門部がんと同様に天寿がん候補になる。



(GANN Monograph 41, 1994 より)

他に天寿がんになりうるものとしては、肝門部から離れた部位の肝がん、肺門部から離れた部位の肺腺がん、多発性骨髄腫のあるもの等がある。

天寿がんになるには、あまり転移を生じない分化型がんあるいは低悪性度のがんの方が良いと一応考えられる。しかし、虎ノ門病院の原は、進行がんで発見され、攻撃的治療を受けずに死亡し剖検された37例の症例を解析し、別な結論に達した。即ちその2/3は6カ月以前に死亡しているが、前立腺がんなどは平均4年生きる。しかし臨床症状を検討すると、経過の短い方が苦しみが少なく、長い方がトラブルが多い。それ故原は、症状が無いままに経過して来て、発見された時に既に末期であったということは、即ちそのがんが天寿がんであることを示すもので、経過の緩急、悪性度の高低は、天寿がんの定義に入れない方が良いとした。

天寿がんの診断を下すことの可否は、人の“生き様”にも関わるところがある。超高齢者として、いつ人生の終着を迎えても良いという心境の人には、天寿がんの診断を下し、告知することができる。超高齢ではあっても、強く長生きを希求している人には、天寿がんの診断はつけ難いであろう。

11. 天寿がんの直接死因

全ての病気は末期に様々な合併症を生じる。天寿がんの直接死因も当然同様ではない。しかし、食欲減退から衰弱が進行する場合が最も多く、しかも自然死に近いように見える。胃、肝、肺、骨髄などの臓器不全、がんからの出血、TNF、IL-2、IL-6等の悪液質物質の産生、DIC誘発なども、天寿がんの立場から見ると“自然死”への道を準備する因子ともなる。また末期にしばしば生じる肺炎は、高齢者、超高齢者の場合、CO₂ナルコーシスにより苦痛を減免するので、自然そのものにより準備された自然死への道とも云える。

12. 準天寿がん

天寿がんは、極型が存在すれば十分なのであって、その頻度は低いものであっても良い。天寿がんの中心概念さえ確立されれば、多くの症例が準天寿がんや天寿がん候補になり、それはそれで意味を

持つ。緩和療法の進歩により、多くのがんが苦痛を軽減され、準天寿がんになって来ている。原発巣除去後の再発がんも、再発の部位によっては、その後の経過は天寿がんに近いことがあり得る。“天寿がんに近づけるための治療”という治療概念が生まれ、またその概念による治療は、治療を受ける側の気持ちを安らめるであろう。

13. 天寿がん思想への危惧

天寿がん思想に対する危惧ないし批判もある。第1は、結果論は可能でも、がんが発見された時点で“天寿がん”の診断を下すことは不可能ではないか、がんは悪性度が時間と共に進行するし（がんのプロGRESSION）、どこに転移し症状を生じるか、予測できない、というものである。この点に関しては、すでに第10項にコメントを書いた。第2は、天寿がんの診断を下すことは、医療の側が安易に最善の治療を放棄する事に連るのではないか。あるいは懸命に生きようとしている患者と、救おうとしている医療者を冒涇するものではないか、というものである。これに対しては、最善と信じて行う攻撃的な治療が、真に患者にとって最善なのか、ほとんど検証されることがなく行われて来ていることの方が問題である、と指摘しておこう。私は、天寿がんという概念の存在が、ヒトおよび医療が「病気としてのがん」により良く対処していくことを可能にするのではないかと示唆しているのである。

14. ヒトがんの自然史研究の重要性

がんは個性があり、増殖速度でも速いものと遅いもの間には100倍以上の差がある。比較的緩徐な増殖態度を示すがんが高齢者・超高齢者に生じた時に、放置したらどうなるか。寿命が尽きるまでに何事も生じない場合も、天寿がんになる場合もあるのではないかと。従来高齢者・超高齢者のがんに対し、攻撃的治療をした場合としない場合の経過を、臨床症状まで含めて比較検討した研究は、ほとんどないと云える。癌研の藤本によれば、甲状腺の分化型がんは、若年者に発生、原発巣を除去した後もしばしば頸部リンパ節や肺への転移が残るが、これを放置してもがんが死

ぬことはほとんどない。ましてや画像診断等で発見される甲状腺の微小がんなどは、放置しても生涯何も生じない、とのことである。さまざまな臓器のがんの特徴とその自然史を明らかにすることが、高齢者・超高齢者のがんの治療方針を正しく定めるためにすこぶ重要であることを示す例である。

15. がん予防の進展とがんパターンの変化

将来がん予防の実践が進むと、がんの発生頻度が下がり、発生時期は遅れると期待されるが、それと共にがんの性格や臓器内発生部位にも変化が生じると予想される。さまざまな臓器のがんの発生パターンの変化と自然史の解明は、がん予防と治療との関連において、今後の重要性を増す研究テーマである。実際にどの様に変化するかは、今後の研究に俟つ部分が多いが、以下に若干のメモを記しておく。変化は、概して天寿がんの増加の方向に向かうと予測される。

動物の肝発がんや皮膚がん実験では、がん原物質の投与量を下げるに従い、がんの発生頻度は下がり、発生時期が遅れ、また発生する腫瘍の悪性度が下がる（分化度が高くなる）ことを示すデータがある。

ヒトの肺がんや食道がんの発生には、喫煙が深く関与しているが、ヘビースモーカーと非喫煙者のがんを比較すると、後者の方が悪性度が低く、またp53の突然変異合併率もはるかに低いことが示されている。

乳がんや前立腺がん等ホルモン環境が関与するがんでも、欧米の発生率の高い国のがんよりも、低頻度の日本人のがんの方が低悪性度である。

胃がんについては、逆に、環境中のリスク因子の減少は、高分化型がんの減少をもたらすことが示されている。ただし、その減少は幽門部およびその周辺の部位に最も顕著に現れる上に、この部分のがんは早期発見により切除され易いので、結果として噴門部がんが相対的に増加すると予想される。

甲状腺のがん発生では、ヨード不足がリスク因子であるが、ヨードを補充すると、悪性度の低い分化型がんが多くなることが知られている。