

NEWS LETTER

No.16 June 1998

Japanese Society For Cancer Prevention

日本がん予防研究会

ヘリコバクター・ピロリ感染と胃癌
—除菌による胃癌予防の可能性—

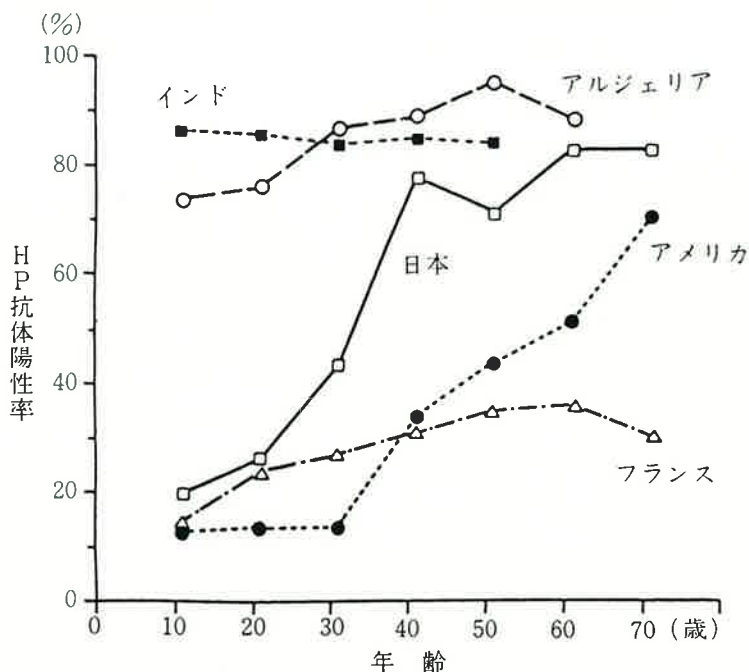
浅香 正博
(北海道大学医学部第3内科)



はじめに

ヘリコバクター・ピロリ (HP) が発見されてから10年以上が経過し、その間の研究の進歩によりHPと胃粘膜病変との関連については、ほぼ疑いをはさむ余地がなくなってきている。HPの経口接種実験によりHPがヒト胃粘膜に胃炎を生じ、HPの除菌により胃炎が治癒することが証明された。また消化性潰瘍再発の最も大きな原因の一つであることも明らかになり、消化性潰瘍に対してHPの除菌療法が積極的に勧められる時代になってきた。HPと胃癌との関連については1994年WHOの下部組織であるIARC (International Agency for Research on Cancer) が疫学調査による検討から、HPを明らかに発癌とかわりのあるGroup1 (definite carcinogen) に指定したため、世界的に大きな関心事となってきた。

図1. 無症候者におけるHP抗体陽性の年代別推移 (国別)



開発途上国では若年者からのHPの感染率が高く、年代変化は著明でない。先進国では若年者の感染率はきわめて低く、以後年に1%前後感染率が上昇していく。わが国はちょうどその中間パターンを示している。

無症候者におけるHPの疫学

無症候者におけるHPの陽性率は、年代を経るごとに上昇していくことが明らかになってきているが、これは国や地域で大きく異なっている。すなわち、欧米諸国のような先進国では、若年者のHP感染率は低く、年代が増すごとに1年に約1%の割合で感染率は、増加して行く。これに対して、アジア、アフリカ諸国のような開発途上国では、若年者のHP感染率が高く、10代、20代くらいでピー

クに達する傾向を有する。この差は、これら諸国の衛生環境の差に基づいていることが指摘されている。同じ国であっても地域や民族による感染率の差も認められている。米国では、白人と非白人の間のHP感染率には明らかな差があり、白人に比して黒人やメキシコ系の人の感染率はどの年代においても高い傾向を示している。また、米国の白人の間では、年収によるHP感染率の差が認められ、経済的に裕福な層のHP感染率はそうでな

い群に比して低かったと報告されている。このような社会経済的な要因は、衛生環境と密接に関わることから、HPの疫学上、年代に次いで重要といわれている。

わが国では、欧米と開発途上国の中間のパターンを示しており(図1)、どの地域でも同様なパターンを示していることより、わが国の貧富の差が少ないことを間接的に証明する結果となっている。

HPと胃癌

HPと胃癌の関わりについては、二つの方向から考えられている。一つはHPそのものに発癌促進作用があるという考え方であり、もう一つはHPには発癌を促進する作用はないが、HPの感染により胃の粘膜に炎症が引き起こされ、それが長期間持続することによって胃粘膜の萎縮を生じ、最終的に腸上皮化生にいたって胃癌を発生しやすい母地が形成されるという考え方である。

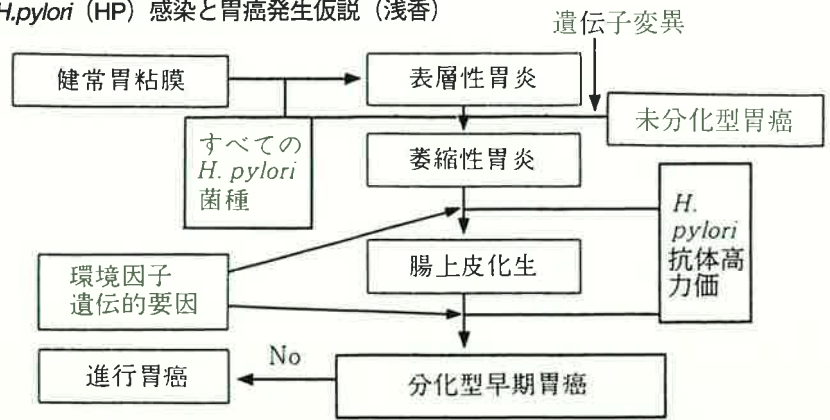
まず、HP感染が、胃癌の発癌過程においてこれまで知られている化学的initiatorを産生するのか、あるいは発癌の促進因子としてdirectに働くのかを検討する。HPは亜硝酸塩を還元することはできないため、ニトロソ化因子の直接の発生源ではないし、実際、HP陽性の慢性胃炎患者の胃液中のN-ニトロソ化合物が上昇しているという証拠はない。HP感染胃粘膜には好中球浸潤を伴うが、活性化された炎症細胞は活性酸素を産生することが知られている。活性酸素は、前癌状態誘発因子を活性化したり、直接DNAを傷害するinitiatorとして作用することが知られているが、胃癌発生との関わりについては十分明らかになってはいない。アスコルビン酸は、酸化窒素を産生する亜硝酸由来のニトロソ化因子と反応して、N-ニトロソ化合物の産生を阻止することが知られている。HP陽性者では、胃液中のアスコルビン酸濃度が明らかに低下しているが、HPの除菌により傷害された胃液中へのアスコルビン酸の分泌を改善させることが証明された。このように、HP感染は、解明されなければならない問題を多く含んでいるが、胃液と胃粘膜の双方において、多様な化学変化を引き起こし、胃癌発生と関連づけて説明しうる多くの機構が存在していることが明らかになりつつある。

1991年、疫学的調査に基づくprospectiveなコントロール研究がNew England Journal of Medicine誌を中心に相次いで報告された。それによると、胃癌を発生した群のHP抗体価はコントロール

表1 胃癌患者のH. pylori抗体陽性率

	H. pylori 抗体陽性率	オッズ比	95%信頼区間
健常対照	74.6%	1	—
胃癌	88.2%	2.6	1.6~4.4
進行癌	84.7%	1.9	1.0~3.6
早期癌	93.0%	4.9	2.1~9.5
分化型	90.4%	3.2	1.6~6.3
未分化型	86.4%	2.2	1.0~4.3

図2. H.pylori (HP) 感染と胃癌発生仮説 (浅香)



に比して、以前より高い傾向を示していたと記載されている。

胃癌とHPの関連性についてのretrospectiveな研究は数多く行われてきているが、胃癌はHP感染と関連があるという報告とみられないという報告に大別されていた。1993年の“Lancet”誌に世界各国の胃癌発生率および死亡率と年代をマッチさせた若年者および老年者のHP抗体の陽性率の大人数の比較を行った論文が発表された。それによると、無症候者のHP抗体陽性率の高い国は同時に胃癌の罹患率の高い国であることが示されている。わが国は、胃癌の多発国であることより、早期胃癌の病態や診断技術では他の国の追従を許していない。したがって、わが国からの報告は欧米の報告よりも詳細に検討されている点がいくつか存在する。最も重要なのは、早期癌から進行癌への移行によるHP抗体価の変化である。われわれが、オッズ比を計算して比較したところ、4.9と最も高い値を示したのは早期胃癌であり、進行癌は1.9と対照と有意差を認めなかった(表1)。分化型、未分化型で比較すると、分化型のオッズ比(3.2)の方が未分化型(2.2)より高い傾向を示した。しかし、いずれもが対照より有意に高い値を示し

た。次に、HP抗体価と胃癌の型を比較したところ、早期胃癌の分化型のみのおッズ比が、非癌患者血清のHP抗体価より高いオッズ比(4.0)を示した。Fukudらの報告でも同様の結果を示しており、彼らは、高度な萎縮によりHP抗体が陰性になる可能性を考慮して血清ペプシノーゲンI/II比が3以下という条件をつけると、オッズ比が上昇すると述べている。またKikuchiらは、40歳以下の胃癌症例について検討を行い、若年胃癌患者のオッズ比(13.3)は高齢者よりもはるかに高いことを報告した。これらの結果は、HPの感染が、急性胃炎、萎縮性胃炎、腸上皮化生を経て、主として分化型の早期胃癌を発生させる可能性を強く示唆する所見である。進行胃癌に至るまでには、腸上皮化生の範囲がますます広がっていくため、HPはほぼ胃内より消失し、抗体価は低下していくと推定される。したがって、これまでHP抗体陽性率と胃癌の関わりについて、意見が分れたのは、対象に進行癌を多数含んでいたためと思われる。これらの結果は、HP感染から始まり、慢性胃炎、慢性萎縮性胃炎、腸上皮化生、早期胃癌を経て進行癌に至る胃癌の自然史の流れを解明したものといえよう(図2)。

Helicobacter pylori と胃癌

立松 正衛

(愛知県がんセンター研究所 病理学第一部部长)



1994年、世界保健機構（WHO）の下部組織である国際癌研究機関（IARC）が、HPを明らかに発癌と関わりのある definite carcinogen に指定した。通常、WHOのGroup I に分類されるためには、疫学的成績に加えて実験的裏付けのデータがないと認定されない傾向にあったが、HPの場合は疫学的成績のみで評価されたことになる。

おわりに

胃癌とHPとの関わりについての研究は年々大きな進歩を示し、ついにWHOが認知するまでになってきた。HPの胃粘膜病変の行き着く先として最終的に胃癌に到達することの確認は、今最も関心を集めていることの一つである。もちろん、胃癌の発生はHP感染のみですべて説明可能という訳ではなく、食事、環境など多数の要因が入り組んで引き起こされると考えられるが、消化性潰瘍の再発と同様に、HPの除菌により胃癌の発生が予防できる可能性も示唆され、胃癌多発国のわが国が本腰を入れてこの方面の研究を行うことはきわめて意義の深いことであり、世界に対する義務でもあると考えられる。

参考文献

- Graham DY et al, Gastroenterology 100: 1495 - 1501, 1991.
- Asaka M et al, Gastroenterology 102: 760 - 766, 1992.
- Parsonnet J et al, N Engl J Med 325: 1127 - 1131, 1991.
- Nomura A et al, N Engl J Med 325: 1132 - 1136, 1991.
- Forman D et al, Brit Med J 302: 1302 - 1305, 1991.
- Asaka M et al, Cancer 73: 2691 - 2694, 1994.
- Fukuda H et al, Jpn J Cancer Res 86: 64 - 71, 1995.
- Kikuchi S et al, Cancer 75: 2789 - 2793, 1995.
- The Eurogast Study Group, Lancet 341: 1359 - 1362, 1993.
- Asaka M et al, Gastroenterology 113: S56 - 60, 1997.

日本がん予防研究会開催予定

第5回 1998年7月30、31日

仙台国際センター 会長・渡辺民朗

第6回 1999年7月16、17日

東京・灘尾ホール 会長・垣添忠生

(千代田区霞が関3、新霞が関ビル)

胃癌の発生に関しては遺伝的要因以外に、食物中に含まれる種々の物質をはじめとして様々な要因が挙げられてきた。ところが、1983年にWarrenとMarshallにより、胃内に生息するグラム陰性らせん桿菌 *Helicobacter pylori* (以下、*H.pylori*) が報告されると (1)、この細菌の感染と各種胃疾患との関連について、多くの疫学的検討がなされ、胃炎・消化性潰瘍・胃癌・胃リンパ腫等と関連があると報告された。これらを受けて、1994年、WHO/IARCは *H.pylori* を胃癌に対する definite carcinogen と認定し (2)、*H.pylori* は胃癌の主要な原因として注目を浴びるようになった。

実験的には、サル・イヌ・ブタ・ヌー

ドマウス等による検討が重ねられて来たが、胃癌と *H.pylori* の関連を証明する実験モデルには至っていなかった。まず、*H.pylori* の感染が成立する小動物がいなかったこと、そして、感染を成立させてもヒトに類似した胃病変が発生しなかったためである。さらに、ほとんどの実験は *H.pylori* を感染させるのみで、多段階発癌における *H.pylori* 感染の意義という観点が存在しなかったのである。

我々は最初に、*H.pylori* の感染が胃癌に対して発育の促進作用を有するか否かをマウスの系で検討した。すなわち、マウス腺胃に胃癌を発生させるニトロソ化合物 *N*-methyl-*N*-nitrosourea (以下、MNU) をそれのみでは発癌しない少量投与した後、半数のマウスに *H.pylori* を感染させ、非感染群と比較した (図1)。感染15週後の時点でどちらの群にも胃癌の発生は認めなかったものの、実験胃癌における前癌病変であるペプシノーゲン変異幽門腺 (Pepsinogen-altered pyloric glands: PAPG) が、*H.pylori* 感染群では統計学的に有意に増加していた (図2)。つまり *H.pylori* 感染が胃癌発育に対し促進的に作用することが証明されたのである (3)。

1996年に平山らにより報告された (4) スナネズミ (Mongolian gerbils) の *H.pylori* 感染モデルは感染の安定性と発生する病変のヒト類似性で注目を浴び、多くの施設でこの系を用いた実験が開始された。しかし、スナネズミに胃癌が発生するかどうかについての報告はなかった。そこ

図1. マウス *H.pylori* 感染発癌モデル

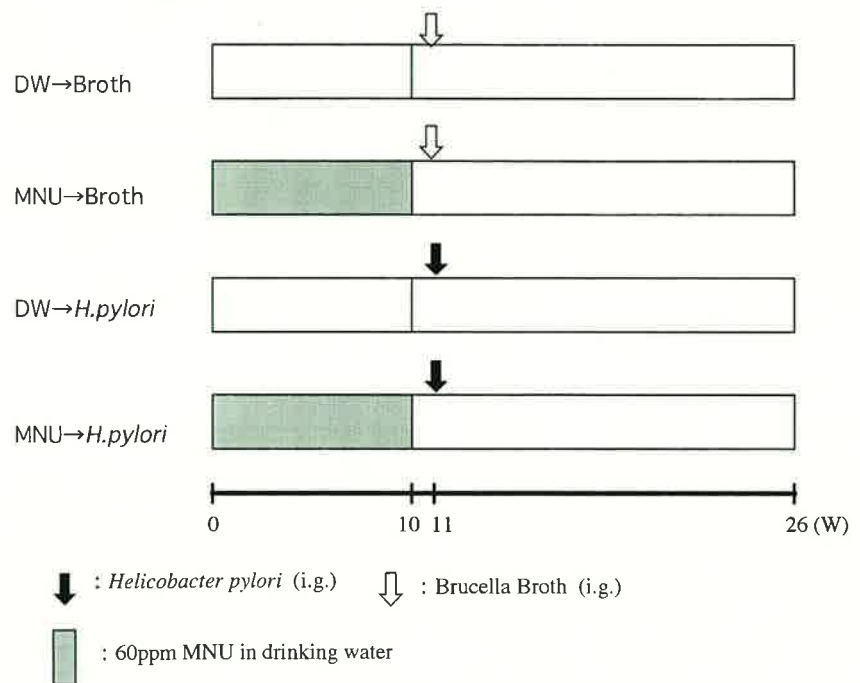


図2. マウス *H.pylori* 感染発癌モデルにおける PAPG の発生頻度

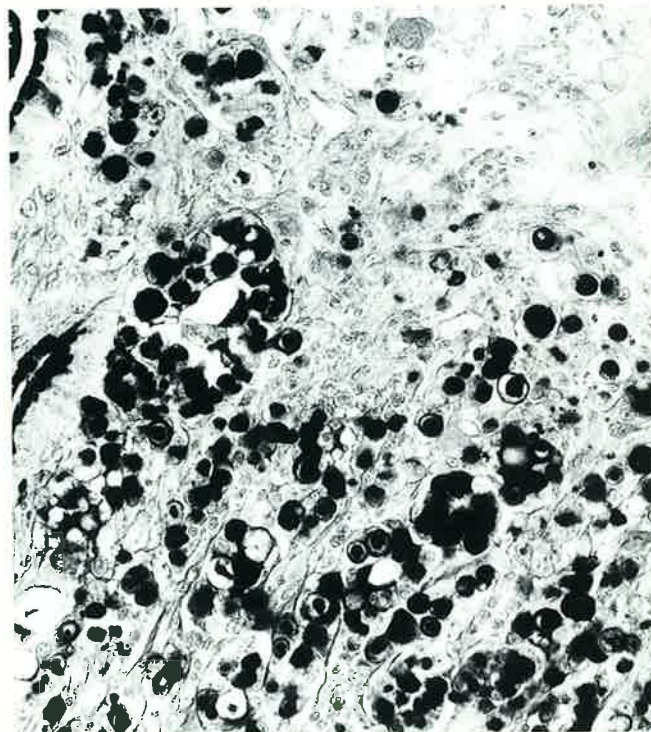
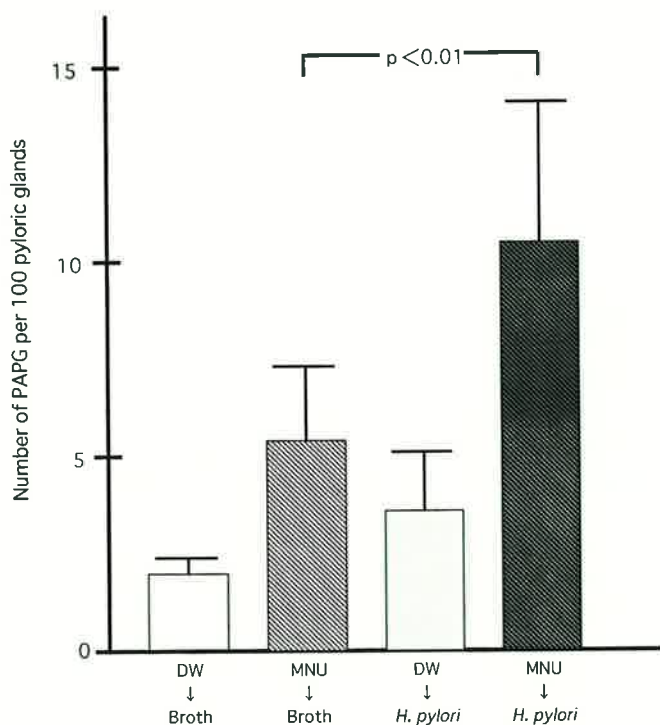


写真1. MNUによるスナネズミ腺胃の印環細胞癌

で我々は、スナネズミの実験胃発癌モデルの確立を試みた。その結果、化学発癌剤として2種類のニトロソ化合物 *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (以下、MNNG) と MNU を用いてスナネズミに高分化型・低分化型ならびに印環細胞癌 (写真1) が発生することを証明した (図3・表1) (5)。この実験で用いた化学発癌剤の濃度と生存率を参考に、*H.pylori* と胃癌との関連を示すために、以下の実験を施行した。

スナネズミに *H.pylori* を感染させた1週間後より、10ppm又は3ppmのMNUを自由飲水の形で20週間投与した。また、30ppmのMNUを間歇的に10週間、もしくは、10ppmのMNUを10週間投与し、11週目に *H.pylori* を感染させた (図4)。40週の時点で胃を採取したところ、*H.pylori* を感染させた全ての動物で感染の持続が確認された。さらに、*H.pylori* を感染後10ppmのMNUを投与した群で19匹中6匹に、30ppmのMNUを投与した後 *H.pylori* を感染させた群で18匹中5匹に癌の発生を認めた。一方、対照の *H.pylori* 非感染群には癌の発生を認めず、また *H.pylori* 感染のみの群にも癌は発生しなかった (表2) (6)。現在MNNGを使用した実験系の解析も進めているが、同様に、*H.pylori* 感染により、腺胃癌発生が増強されており、*H.pylori* 感染による発癌増強作用が腺胃化学発癌全般に当てはまることが予想される。

これらにより、*H.pylori* 感染には胃癌

図3. スナネズミ実験腺胃発癌モデル

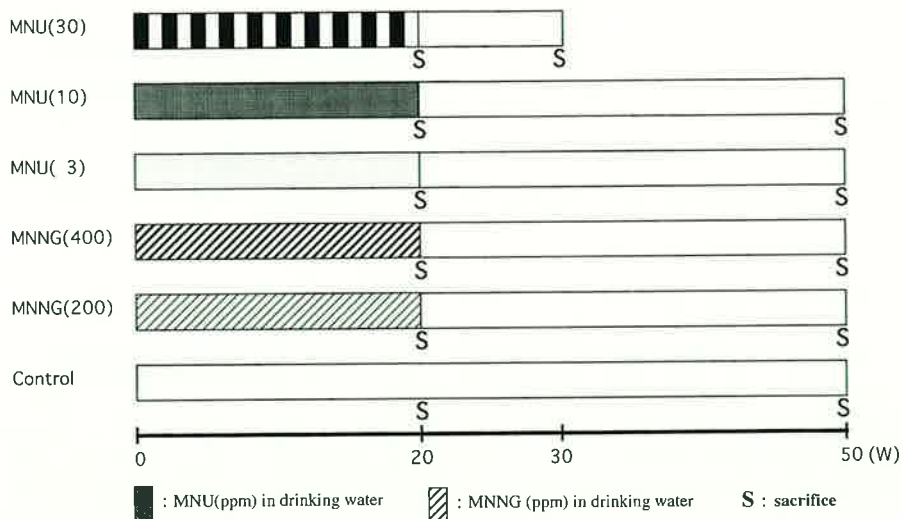


表1 スナネズミ化学発癌実験

群	週	有効動物数	担腺癌動物数	組織型		
				分化型	低分化型	印環細胞癌
MNU(30)	20	12	2	1	1	1
	30	17	2	2	0	0
MNU(10)	20	10	0	0	0	0
	50	21	2	3	1	0
MNU(3)	20	10	0	0	0	0
	50	23	1	1	0	0
MNNG(400)	20	6	0	0	0	0
	50	11	7	6	1	0
MNNG(200)	20	7	0	0	0	0
	50	10	1	1	0	0
Control	20	5	0	0	0	0
	50	10	0	0	0	0

発生増強作用（発生の補助作用と癌発育促進作用）があることが判明した。このスナネズミモデルは、*H.pylori* 感染と胃癌との関係を実験的に示した最初の報告である。今後はこのモデルを用いて、がん予防の観点より、*H.pylori* 除菌の胃癌発生に及ぼす影響について実験的に検討を重ねて行きたいと考えている。

【文献】

- (1) J.R. Warren, et al. Lancet 1: 1273, 1983
- (2) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Helicobacter pylori in: Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Views and Expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human, IARC, Lyon: 177, 1994
- (3) N. Shimizu, et al.: Cancer Lett. 123: 63, 1998
- (4) F. Hirayama, et al. J. Gastroenterol. 31 (Suppl. IX): 24, 1996
- (5) M. Tatematsu, et al.: Jpn. J. Cancer Res.: 97, 1998
- (6) A. Sugiyama, et al.: Cancer Res.: in press, 1998

図4. スナネズミ *H.pylori* 感染発癌モデル

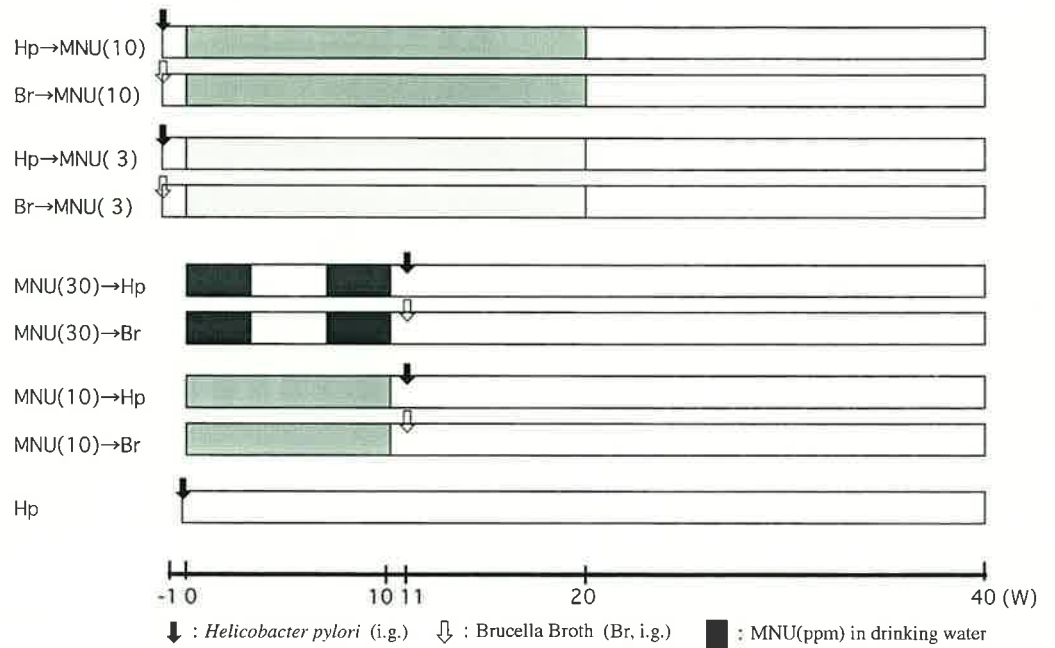


表2 Helicobacter pylori

感染発癌実験結果

群	有効動物数	胆腺癌動物数	組織型			
			分化型	低分化型	印環細胞癌	
Hp→MNU(10)	19	6	*	1	1	4
Br→MNU(10)	20	1		1	0	0
Hp→MNU(3)	18	0		0	0	0
Br→MNU(3)	18	0		0	0	0
MNU(30)→Hp	18	5	**	4	1	0
MNU(30)→Br	19	1		0	0	1
MNU(10)→Hp	18	0		0	0	0
MNU(10)→Br	20	0		0	0	0
Hp	20	0		0	0	0

* : p<0.05 vs. Br→MNU(10)
** : p<0.05 vs. MNU(30)→Br



国際がん化学予防学会 IScCaCのNEWSLETTER配布

国際がん化学予防学会のNEWSLETTER 第1号が送られてきたので会長並びに担当編集委員のご了解をいただき日本がん予防研究会会員に同封した。入会希望者のための書式も改めて紹介した。詳しい情報が必要なときは事務局まで。

第5回研究会近づく 7月30、31日に仙台で

第5回日本がん予防研究会は7月30、31日の2日間、仙台国際センター（仙台市青葉区青葉山）で開催されます。

1日目は午前11時に受付開始、午後零時55分開会の辞、午後1時からシンポジウム「ヒトと動物における遺伝的発がん体質：その予知と予防」のあと、午後6時から懇親会が開かれます。

2日目は午前9時からポスター発表者全員の口演、午後零時50分から研究会総会、午後1時からシンポジウム「がん抑制に関わる酵素および調節因子」が行われます。日本がん予防研究会の会員が一堂に会する年に1度の研究会ですので、多数の参加をお待ちしています。

大腸腺腫の発生要因

—自衛官の研究から—

古野 純典

(九州大学医学部公衆衛生学講座)



はじめに

わが国の大腸がんのどれくらいが腺腫を介して起こっているかは定かではないが、腺腫が大腸がんの先行病変であることは間違いない。大腸腺腫患者の大腸がんリスクは腺腫の切除によって70～90%減少すると推定されている。¹⁾ 病理学的には腺腫病変が混在しないがん病変はde novoのがんとされているが、地域がん登録データにもとづくフランスの研究では約40%がde novoのがんと推定されている。²⁾ 一方、慈恵医大の病理標本ではde novoのがんは80%にも達している。³⁾ しかし、特定の大学病院の大腸がん患者は進行度や病理学的特徴の点で偏っている可能性が強いため解釈には注意が必要である。

Vogelsteinらは遺伝子解析にもとづいてadenoma-carcinoma sequenceのモデルを立証したが、これより10年も前の1978年に英国のM.J. Hillは、adenoma-carcinoma sequenceの提唱者であるB.C. Morsonらとともに次のような仮説を考えていた。⁴⁾ 大腸腺腫は遺伝的素因を有する者においてのみ環境要因の影響で発生し、それぞれ異なる環境要因の作用で腺腫の増大及びがん化が起こると言うものである。大腸がんを対象にする研究では、要因曝露からがん発生までの長い潜伏期間に起因する方法論上の問題点が多い。前がん病変の研究ではこれらの困難性を軽減できると考えられる。本稿では自衛官の研究で得られた結果を中心に大腸腺腫の発生要因について解説する。なお、自衛官の研究で対象にしているのは特別の記述がない限りS状結腸腺腫である。

1. 自衛官研究の概要

職域病院として全国各地に自衛隊病院が設置されているが、いくつかの病院では定年退職前自衛官（ほとんどが50歳代前半）に対して総合健康診断がおこなわれている。この健診を受けることは自衛官の義務ではないが、定年退職する自衛官のほとんど全員が受診している。1週間の入院期間中にさまざまな医学検査がおこなわれており、直腸・S状結腸の内視鏡検査（現在は全大腸内視鏡検査）、腹部超音波検査などもルーチンに実施されている。この研究では医学検査データを系統的に収集すると同時に喫煙、飲酒、運動などの生活習慣要因についての調査をおこなっている。食事については当初は簡単な調査しかおこなっていなかったが、1995年からは調査内容を詳しくしている。肥満の指標としてはbody mass index (BMI、体重kg/身長²m²)を用いていたが、1991年からは腹囲・臀囲の測定を追加した。

この研究は1986年10月から自衛隊福岡病院（写真1）で始めたが、研究開始のいきさつは日本疫学会ニュースレター11号（1997年12月）で述べているので省略する。1990年4月に防衛医科大学校（写真2）の公衆衛生学講座の教授を拝命する幸運に恵まれたので、自衛隊熊本病院、札幌病院および東京にある自衛隊中央病院での調査を順次加えることができた。1994年12月までに7637名の調査データが蓄積された。

1995年からは調査拠点を福岡病院と熊本病院の2つに縮小しているが、受診者のほとんど全員から血液を提供しても



写真1. 自衛隊福岡病院



写真2. 防衛医科大学校

らい血漿とバッフィー・コートを保存している。現在までに約1500名の試料を蓄積している。

2. 喫煙・飲酒と大腸腺腫

喫煙と大腸がんとの関連性はほとんど注目されていなかったが、喫煙は大腸腺腫と密接に関連していることが明らかになった。⁵⁾ 喫煙が大腸腺腫と関連していることは他の研究でも指摘されていたが、特に最近の喫煙習慣が腺腫の発生と関連していることが明らかになった（表1）。⁶⁾ このことは喫煙が大腸発がんの初期段階で作用していることを強く示唆するものである。大腸がん発生までの潜伏期間を考慮した米国の研究では、喫煙による大腸がんリスクの高まりが認められている。⁷⁾ 我々も大腸の上皮内がんに関する別の研究で20年前までの累積喫煙量が上皮内がんのリスク上昇と強く関連していることを明らかにした。⁸⁾

以前から飲酒と大腸がんとの関連性は問題になっているが、確定的な結論は得られていない。自衛官研究の初期のデータでは醸造酒が腺腫リスクの高まりと関

表1 喫煙とS状結腸腺腫 (1986-1992年)⁶⁾

ブリンクマン指数	補正オッズ比 (95%信頼区間)
過去10年間の喫煙	
0	1.0
1-150	1.9 (1.3-2.8)
151-250	2.1 (1.4-3.0)
251+	3.0 (1.9-4.7)
10年前までの喫煙	
0	1.0
1-340	1.2 (0.8-1.8)
341-460	1.2 (0.8-1.8)
461+	0.9 (0.5-1.4)

飲酒、BMI及び期間別喫煙習慣を補正。

ブリンクマン指数での分類は喫煙歴を有する者を3等分。

表2 飲酒とS状結腸腺腫 (1986-1992年)⁶⁾

アルコール1日量 (ml)	補正オッズ比 (95%信頼区間)
非飲酒	1.0
以前飲酒	1.4 (0.8-2.5)
現在飲酒 (ml/日)	
1-25.6	1.2 (0.8-1.7)
25.7-51.2	1.6 (1.1-2.2)
51.3+	1.5 (1.1-2.1)

BMI及び喫煙習慣を補正。

アルコール量の分類は3等分。

連しており、蒸留酒との関連性は認められなかった。¹¹⁾ 醸造酒に大腸発がん物質が含まれているのではないかと考えていたが、その後のデータでは醸造酒との特有な関連性は確認されなかった。^{6,7)} 疫学研究における慎重な姿勢の重要性を再認識させられた次第である。1992年までの約5000名のデータでは日本酒にして1~2合相当のアルコール摂取が約50%の腺腫リスクの高まりと関連していた。⁸⁾

3. 運動・肥満とS状結腸腺腫

運動が結腸がんに予防的であることは多くの患者対照研究と若干のコーホート研究で指摘されているが、自衛官の研究でも余暇の運動がS状結腸腺腫に対して予防的であることが明らかになった。¹²⁾

BMIと腺腫リスクについては明確な関連性は見出せなかった。1990年までのデータではBMI上位5% (27.7以上) の者で内径5mm以上の大きな腺腫のリスクがわずかに上昇していただけであった。¹³⁾ BMIは男性自衛官の肥満の指標としては

不適當であるのかも知れないと考え、途中から腹囲・臀囲比 (WHR) を測定するようにしたが、期待どおりWHRがS状結腸腺腫、特に大きな腺腫 (5mm以上) のリスクと強く関連していることが明らかになった。下位30%の者に対する上位10%の者のオッズ比は3.4 (95%信頼区間1.5-7.6) であった。¹⁴⁾

運動不足や腹部肥満は糖代謝異常と密接に関係しており、高インスリン血症が大腸がん発生を促進しているのではないかと疑われている。自衛官の研究ではインスリンの測定はなされていないが、75gブドウ糖負荷試験がルーチンにおこなわれている。喫煙、飲酒、BMIを補正した腺腫のオッズ比はNIDDMで1.4 (95%信頼区間1.0-2.0)、IGTで1.1 (0.9-1.4) であり、高インスリン血症の関与を示唆する結果が得られている。¹⁵⁾

おわりに

喫煙、運動不足、肥満は結腸腺腫の重要な発生要因であると考えられる。飲酒

も軽度ながら腺腫リスクを高めているものと思われる。なお、高コレステロール血症が大腸腺腫のリスクを高めるのではないかと疑われているが、自衛官の研究では血清コレステロール値と大腸腺腫との間に明かな関連を認めていない。^{16,17)}

自衛官研究の主な共同研究者は自衛隊福岡病院の今西康二ならびに新地浩一、自衛隊熊本病院の西川博、自衛隊札幌病院の小川振作ならびに桂田光彦、自衛隊中央病院の中川克也、防衛医大の本荘哲ならびに轟伊佐雄である。本研究は当時自衛隊福岡病院の副院長であった河内清司先生のご高配で実施可能となった。

現在、遺伝的感受性要因に注目して芳香族多環素化合物の代謝酵素であるCYP1A1とGST、葉酸代謝関連酵素MTHFRおよびアポ蛋白Eの各遺伝子多型と大腸腺腫との関連性を教室の清原千香子講師の指導のもとで大学院学生に検討してもらっている。これらの研究成果を本誌で再び紹介できる機会があれば幸甚である。

文献

- 1) Winawer SJ, et al. N Engl J Med 1993; 329: 1977-81.
- 2) Murakami R, et al. Int J Cancer 1990; 46: 159-64.
- 3) Bedenne L, et al. Cancer 1992; 69: 883-8.
- 4) Shimoda T, et al. Cancer 1989; 64: 1138-46.
- 5) Hill MJ, et al. Lancet 1978; i: 245-7.
- 6) Honjo S, et al. Jpn J Cancer Res 1992; 83: 806-11.
- 7) Todoroki I, et al. Ann Epidemiol 1995; 5: 478-83.
- 8) Honjo S, et al. Jpn J Cancer Res 1995; 86: 1019-26.
- 9) Giovannucci E, et al. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1717-30.
- 10) Yamada K, et al. Cancer Causes Control 1997; 8: 780-5.
- 11) Kono S, et al. Int J Epidemiol 1990; 19: 848-52.
- 12) Kono S, et al. J Clin Epidemiol 1991; 44: 1255-61.
- 13) Kono S, et al. Eur J Epidemiol 1996; 12: 425-6.
- 14) Shinchi K, et al. Jpn Cancer Res 1994; 85: 479-84.
- 15) Kono S, et al. Cancer Causes Control 1998 (in press) .
- 16) Kono S, et al. Int J Epidemiol 1990; 19: 274-8.
- 17) Kono S, et al. Cancer Causes Control 1993; 4: 117-21.

環境因子の発癌リスク

福島 昭治

(大阪市立大学医学部 第一病理学教室)



我々の環境中には多数の化学物質が存在しており、それらが社会生活をこの上なく豊かにしてきたことは大きな事実であり、一方、それが人々の健康に障害になっているのも事実である。話題を発癌物質に限ってみても、イギリスの疫学者Doll博士はヒト癌の発生原因の約80%は環境中に存在する発癌物質に帰すると述べている。従って、空気、食物、飲料水、煙草などの嗜好品、医薬品、農薬などに存在する発癌物質がヒトの癌発生に実際に重大な影響を及ぼすのか、またそうだとすればそれはどの程度なのか、などの問題は医学的にも、さらに、社会的にも極めて重要な課題である。しかし現在の段階では、個々の発癌物質が癌の発生にどの程度、関与しているか否かは定かではない。我々は化学物質のもつ恩恵とリスクの狭間で、確固たる科学的根拠をもって発癌物質に対するリスクを説明し得る情報を持ち合わせていないのが現状である。しかも発癌物質には人工のみならず天然のものがあり、したがって、我々は発癌物質と共存しなければならないという大前提がある。

化学物質の発癌性は、ラットないしマウスを用いて最大耐量を含む高用量域での発癌性試験をもって同定され、その結果とさらに変異原性試験の結果を合わせてヒトへの発癌リスク評価を行っている。さらに、図1の如く、高用量域での発癌性は他の毒性と同様、用量相関曲線、即ちS字状曲線をもってみられることが証明されており、この曲線を低用量域に延ばすことにより発癌性のヒトへの外挿が行われてい

る。そして、この低用量域での発癌性は0にたどる曲線と理解されている。それは低用量域での発癌実験ではたとえ発癌物質であったとしても発癌頻度は極めて低く、自然発生腫瘍の発生頻度との間に統計的に有意差を見出しがたく、その発癌性を証明するのは不可能で、リスク評価においては発癌には閾値は存在しないという仮説が採用されているからである。したがって、このことが正しいかどうかを科学的に証明することが極めて重要な課題である。

2年間に亘る発癌性試験では、癌の有無をもって判定する定性的解析で結果を判定する。一方、ラット肝の前癌病変のマーカ―として胎盤型glutathione S-transferase (GST-P) 陽性細胞巣がわかっており、この発生個数をカウントすることにより定量的解析が可能である。したがって、実験期間が短縮された実験系におい

図1. 低用量域での発癌性の仮説：高用量域から低用量域への外挿

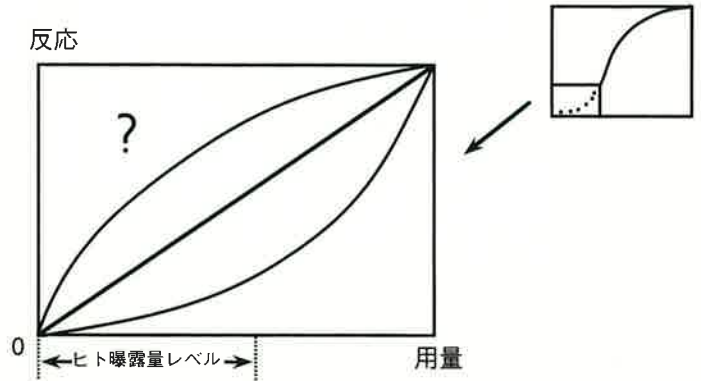


図2. ラット肝におけるGST-P陽性細胞巣の発生

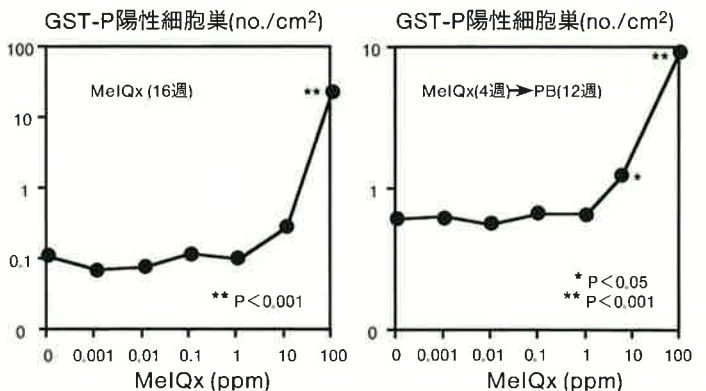


図3. 肝発癌リスク：MelQx低用量域における各種発癌マーカーの反応

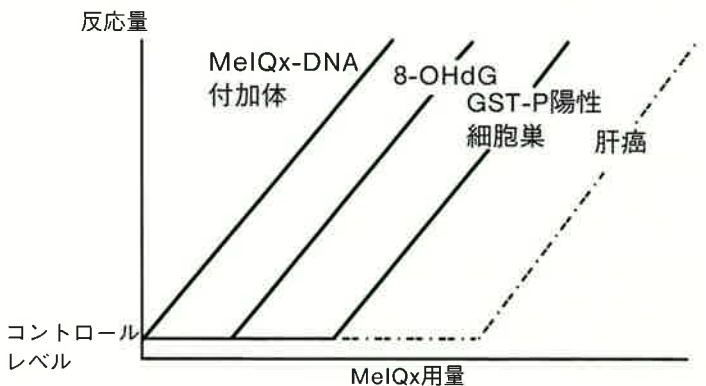
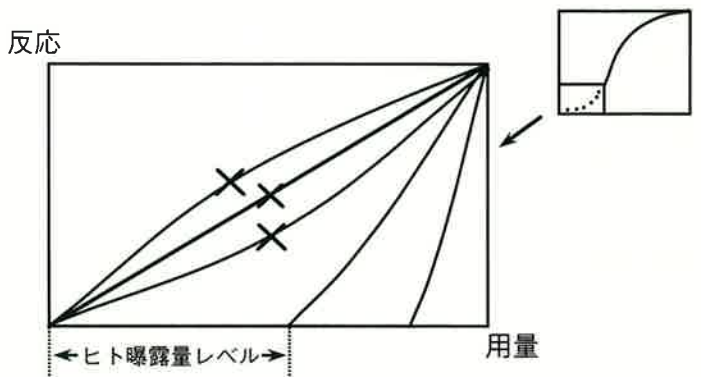


図4. 遺伝毒性発癌物質の低用量域での発癌



て、GST-P陽性細胞巢を指標とすることにより、低用量発癌性の解析が可能となると考えられた。

MeIQxによるラット肝癌の発生は100から400ppmという高用量域で用量相関をもって認められている。そこで、次の如くの低用量域での肝発癌性実験を行った。実験には離乳後、肝細胞の増殖能が最も盛んな21日齢のF344ラット雄、2140匹を用いた。MeIQxを0, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10ppmの低用量と100ppmの高用量を飼料に混ぜ、自由に摂取させた。なお、この0.001ppmはラットの飼料摂取量から換算して、MeIQxのヒト1日摂取量に相当する。それぞれの用量のMeIQxを16週間連続投与した群およびMeIQxを4週間投与後、肝発癌プロモーターのsodium phenobarbital (PB)を追投与した群の2実験群を設け、16週間飼育・観察し、肝発癌性を検討した。その結果、①肝における前癌病変の指標であるGST-P陽性細胞巢の発生は縦軸、横軸とも対数目盛で表示すると、両実験群ともMeIQxの0.001~1ppm群では対照群と全く差はないものの、10ppmでは増加傾向(MeIQx連続投与群)ないし増加(PB追投与群)が認められ、高用量の100ppmでは明らかに有意な発生増加を示した(平坦-立ち上がり直線)(図2)。②MeIQx投与の4週および16週目のいずれにおいても0.01~100ppmの間で肝におけるMeIQx-DNA付加体(dG-C8-MeIQx)が検出され、しかもMeIQx投与量と付加体量との間に直線的な相関を認めた。③肝DNAの8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)レベルは、MeIQx投与の4週目では1ppmから上昇し、10ppm以上で有意に増加した(平坦-立ち上がり直線)。第16週目においては、0.01ppm以上でMeIQxの用量に依存して直線的な上昇を示した。

以上の結果をまとめると、MeIQxのDNA付加体は極めて低用量でも形成され、ある程度の無作用量域があって8-OHdGレベルでの上昇があるといえる(図3)。そして幅広い無作用量域があってGST-P陽性細胞巢という前癌病変の発生増加がもたらされる。そして、さらに幅広い無作用量域があって肝癌が発生するだろうと推測される。

以上の結果から、遺伝毒性発癌物質の低用量域での発癌性に関し、少なく

ともMeIQxに関しては0にたどる曲線はなく、高用量でのデータをもとに仮想した低用量域での用量反応曲線は、我々が実際に曝露されるような低用量域ではあり得ないと考えられる(図4)。少なくともヒトの曝露レベルでは実際上、無作用量が存在するだろうという結論が得られた。また、DNA付加体の測定は曝露評価の指標として極めて有用であると考えられる。

N-ニトロソ化合物の1つであるdimethylnitrosamineの低用量域におけるラット肝発癌性についても同様なことが云えることを我々は最近、確認している。したがって、その他の発癌物質についても低用量域での発癌性に関し、同じ様な結果を示すかが今後の課題である。さらに、これら発癌物質の低用量域での複合効果の有無についての検討が将来望まれる。

(なお、MeIQxの低用量発癌実験は国立衛研：高橋道人、国立がんセンター：津田洋幸、若林敬二、名市大：白井智之、愛知がんセンター：立松正衛、奈良医大：小西陽一、富山医大：根本信雄先生らとの共同研究である。)

賛助会員継続のお礼とお願い

平成10年の日本がん予防研究会賛助会員として下記の15社(5月20日現在、50音順、敬称略)が加入されました。厚くお礼を申しあげます。

その他の各社もぜひ継続加入賜りますようお願い申し上げます。

また新規加入も歓迎致します。会員みなさまの積極的なご紹介を期待しております。

- ・ アミノアップ化学
- ・ エーザイ
- ・ 江崎グリコ中央研究所
- ・ 協和醗酵工業
- ・ 呉羽化学工業
- ・ 三共
- ・ 大鵬薬品工業
- ・ ツムラ
- ・ 日本シャクリー
- ・ 萬有製薬つくば研究所
- ・ 堀井薬品工業
- ・ 三井農林
- ・ ヤクルト本社中央研究所
- ・ 山之内製薬
- ・ 湧永製薬広島事業所

日本人の皮膚癌

市橋 正光

(神戸大学医学部皮膚科学教室)



—日本人は太陽紫外線では皮膚癌にならないという35年前の妄想—

今回、NEWS LETTERの紙面をお借りして、日本人の皮膚癌疫学に関する科学的調査がいかに乏しいものであるかを読者の皆様に紹介させて頂き、今後の環境変化に伴う皮膚癌の増加が懸念される中で、皮膚癌の疫学及び予防に関する研究に対し、大いなる支持をお願いする次第です。

既に30年以上前の話であるが、日本皮膚科学会での皮膚癌の発症要因についての短い討論記録が残されている。皮膚科の専門医の意見として日本人は色素性乾皮症や白皮症など特殊な太陽紫外線に過敏な遺伝病の人だけが皮膚癌になるとの考えが述べられている。そのような誤った認識が広がっていたためか、1960年代初期まで皮膚癌に関する本格的疫学調査は皆無であった。Miyajimaが1956-1960年の5年間の全国41大学病院の皮膚科患者約85万人を対象として行った皮膚癌疾病率のデータが日本人皮膚癌の疫学調査の第一歩であった。

しかしMiyajimaは論文の中で日光曝露が有棘細胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)や基底細胞癌(basal cell carcinoma, BCC)の発症要因だとは言明していない。当時SCCの誘因は外傷、熱傷やレントゲンが主と考えられていたためと想像される。しかし、外来患者1000人に対する皮膚癌発生数を全国の地域別で比較すると、九州地区は東北や北海道に比べ著しく高いことがデータとして提示されている。つまり、Miyajimaははっきりとは日光曝露が日本人の皮膚癌誘因とは述べていないが、データはそれを強く示唆している。

1980年に入り、TadaとMikiがMiyajimaと

同様に44大学病院の皮膚科受診患者を対象に、1971-1975年の5年間にわたり疫学調査を実施した。SCCやBCCの頻度が緯度と逆相関することから、彼等ははじめて年間太陽紫外線が日本人の皮膚癌発症の誘因であることを疫学的に示し論文の中で明言した。

MiyajiのデータとTadaらのデータを比較すると、非黒色腫型皮膚癌(SCC+BCC)も悪性黒色腫も共にTadaらの1970年代では2~2.5倍高くなっている。さらにBCC/SCC比がMiyajiの0.37に対しTadaらは1.1とBCCが急増している傾向を読み取ることができる。これらの変化は日本人の皮膚癌発症要因の違いによると考えられる。

一 1970年代と1980年代の皮膚癌発症状況患者調査一

私共は1991年に全国27大学病院皮膚科を対象に、1976-80年(501,789人)と1986-90年(538,112人)の2期各5年間の皮膚癌患者の比率(疾病率)を求めた。なお、この2期間では人口年齢分布がかなり異なるため、1979年と1989年の全国年齢別人口を各々2期の代表人口分布とみなし、年齢補正した。

日光曝露部の患者10万人に対する疾病率は前期でBCCとSCCが各々197.8と126.1で、後期は227.6と111.4であった。BCCは約1.15倍に増加していた。しかしSCCの増加傾向はみられなかった。一方、SCCの前癌症の日光角化症は前期と後期で76.6と141.0であり、後期は前期に比べ約1.8倍増加していた。私共のデータでは(1)BCCは年齢補正しても増加していることから、日本人のBCCは単に高齢化社会が進んだためだけではなく、他の発症要因が存在する、(2)有棘細胞癌の前癌症が増加しており、他の施設からも日光角化症が急増しているとの報告が有ることより、やはり高齢化以外の要因が存在する、(3)一方、SCCは増加していないがその解釈が難しい。白人のデータではSCCが年間太陽紫外線量と最もよく相関するといわれており、日本人も同様と考え、この2期間で年間紫外線量の増加はなかったのか、あるいは前期は紫外線以外の要因でSCCを発症した患者が多いのか、などいくつかの理由が考えられるが、いずれにしてもすっきりした解釈ができない、(4)大学病院皮膚科患者を対象としているので、日本人の皮膚癌罹患率を求めることはできないなどの問題がある。

多施設の患者を対象とした日本人の皮膚癌疫学調査は筆者の知る限り現在まで

に上記の3報告があるだけで、他はほとんどが1施設からの少人数を対象とした報告である。平成10年に至るまで、学問的に評価できるレベルで日本人の皮膚癌有病率や罹患率を求めた疫学研究はなされていない。ただし、長崎、広島、大阪、宮城の各県においては皮膚癌の登録を実施しており、そのデータがIARCのCancer Incidence in Five Continentsに掲載されている。そのVol.VとVIで日本人人口10万人に対し非黒色腫型

皮膚癌は宮城で1978-82年と1983-87年でそれぞれ1.6と1.8、長崎では4.3と4.5と両地域で少し増加傾向が見られ、また年間太陽紫外線の多い長崎の罹患率が宮崎に比べ約2.5倍高い。しかし、この方式では実際の患者の何%が登録されているかの実態が不明であり、真の罹患率ではない。それを強く示唆するデータとしてハワイ在住の日本人の皮膚癌罹患率は、人口10万人に対しBCCで29.7、SCCで22.9と非常に高い。仮にハワイ在住日本人の皮膚癌罹患率が本国症例地区の日本人皮膚癌罹患率に比べ実際に数倍も高いとなると太陽紫外線以外に発症要因が存在するか、あるいは日本の疫学調査が不十分であると考えられる。いずれにしても、皮膚癌の疫学研究の必要性を示すデータといえる。

一 兵庫県加西市(34°54')と沖縄県伊江島(25°10')での皮膚癌検診一

我々は平成5年から7年までの3年間、文部省科学研究費重点領域発がんと人間地球系および環境庁環境研究推進費の助成を得て皮膚癌の疫学調査に着手した。その後現在まで主に2つの地域で検診により皮膚癌罹患率を調査してきた。地域の1つは兵庫県加西市である。同市は人口約50,000人で、北緯34°54'にあり、日本の中心地点に当たる。我々は従来の大学病院患者対象調査では、日本人皮膚

表1 兵庫県加西市の日光角化症罹患率

年度	受診者数(人)	患者数(人)	罹患率 ^a
1993	2516	16	223.6
1994	2518	12	171.2
1995	2622	10	145.0
1996	2706	5	107.3

a:人口10万人当りの患者数

表2 沖縄県伊江島の日光角化症有病率

年度	受診者数	日光角化症数(人)			有病率 ^a		
		男	女	合計	男	女	合計
1993	1118	13	24	37	961.6	1387.0	1159.4
1994	1117	7	11	18	522.6	615.7	572.8
1995	1014	11	13	24	1072.6	968.2	1014.3
1996	1035	11	20	31	862.0	1086.4	988.9

a:人口10万人当りの患者数を示す

癌罹患率を求める事は不可能と考え、検診による方法を試みた。1992年には神戸大学皮膚科の医師と、加西市立病院の皮膚科医の共同で年間18回の検診を実施し、合計4,736人(男:1,590、女:3,146)を検診し、BCC2人を見出した。その後毎年検診を実施したが、BCCは1993年に1人、SCCは1997年に1人見いだされたのみである。

一方、SCCの前癌症である日光角化症は1992年に36例(男:24、女:12)が見いだされ、1997年度まで毎年2桁の患者が見いだされた。そのため、我々は日光角化症を対象とした前癌症の有病率、罹患率及び危険因子を分析した。5年以上にわたる疫学調査で、加西市のデータをもとにした場合の日本人の日光角化症の人口10万人当りの有病率は1992年度が413.4で、その後毎年減少し、1995年度は86.8、1996年度は123.1であった。有病率の減少は予測されたところであった。また、日光角化症罹患率は人口10万人に対し1993年度が223.6で1996年度は107.3と減少している(表1)。罹患率の減少は毎年の検診の際に市民に呼びかけている紫外線遮光の必要性が理解された結果と考えられる。この点についてはアンケート調査で確認する予定である。また検診により、小児期の強い日焼けや、日焼けで赤くなりやすいスキントイプI、および良性腫瘍である脂漏性角

表2 日本人の皮膚癌有病率または罹患率

地域	罹患率 (人口10万人当たり)	
	日光角化症	非黒色腫皮膚癌
宮城県	ND	1.8 ^a
長崎県	ND	4.5 ^a
沖縄県	631.3 ^b	200.0 ^b
ハワイ	ND	52.6 ^c

a: IARCのCancer Incidence of Five Continents VI (1983-1987) よりまとめた罹患率である。

b: 筆者らの沖縄県伊江島検診による有病率

c: Chuang T-Y et al. J Am Acad Dermatol 33:422-426, 1996からの罹患率である。

ND: 未調査

化症の数が6個以上が日光角化症の危険因子であることが示された。検診地域の2は沖縄県伊江島で、1993年より現在まで調査をつづけている。神戸に比べ、年間紫外線量が約2倍と考えられる伊江島住民検診では、1993年から96年の4年間に毎年それぞれ1118、1117、1014および1035人が検診に参加し人口10万人当りの日光角化症有病率は1159.4、572.8、958.2、1086.4人といずれも加西市より高値を示した(表2)。また、1995年と1996年にまとめた日光角化症の罹患率でもそれぞれ637.5と625.0と高い値であった。また、4年間の皮膚癌患者に関しては基

礎細胞癌が9例、有棘細胞癌が2例見いだされた。沖縄検診は(1)対象住民数が少ないため皮膚癌患者総数が少ない、(2)日本の最南端で太陽紫外線量が全国で最も多い地域である、の2点より伊江島の皮膚癌データをもとに日本人の皮膚癌有病率を算出することは危険であるが、一応人口10万人当たりで求めると、BCCとSCCがそれぞれ123.6と76.3となり、合わせて200.0とハワイ在住の日本人の皮膚癌罹患率より約4倍も高い値であった。

今後年間紫外線量の異なる日本の多定点で5~10年間皮膚癌検診を実施し対象住民数と皮膚癌症例数を増やし、信頼できる皮膚癌と皮膚癌前癌症の罹患率を求め、同時に危険因子を明らかにすることが重要と考えている。

一日本人皮膚癌疫学調査の必要性和重要性一

地球環境の変化から、今後地表の有害

紫外線が増加し、さらに現在の高齢化社会が持続するならば、日本人の皮膚癌はさらに増加すると考えられる。加西市のデータによる日本人前癌症や罹患率から計算すると全国で年間150万人以上の日光角化症が発症し、その数%がSCCに移行するならば年間数千人の有棘細胞癌患者がでることになる。国民のQOLは勿論の事、医療費もまたかさむ。従って、疫学調査により罹患率を求めると同時に、危険因子を明らかにし、さらに一般国民に広く紫外線の有害性を啓蒙し、予防を実施することは有意義である。

また学問的には紫外線による皮膚癌および前癌症の発症年齢分布を年間紫外線量が異なる多定点で男女別に明らかにできれば、世界的にも重要な情報を提供できる。さらにその結果をイオン化放射線量と皮膚癌発症の年齢分布との関連を比較すれば、両放射線による皮膚癌発症機序の違いを疫学的にも証明できる。

筆者らは現在、インドネシア人と日本人の皮膚癌の発症について、臨床、病理、その発症因子を症例・対照研究から求める研究を展開している。この研究から皮膚癌の紫外線以外の発症要因を明らかにできると期待している。これらの疫学研究の成果にもとづいて最終的には皮膚癌予防法を提示する予定である。皮膚癌の疫学研究に対し、他臓器の癌研究の専門家の皆様の御支援をお願いすると同時に、私共の皮膚癌疫学研究に対し忌憚のない御批判を頂ければ幸いである。

Letter to the Editor:

本研究会のNews Letter No.15, Mar. 1998で、石川秀樹先生(大阪府立成人病センター第10部)が「食物関連物質による癌予防ミーティング」の報告をしておられ、最後に同会議で「介入試験」という用語を「疫学的臨床試験」に呼び換えてはどうかという提案をした。本研究会の会員にもこのことについて意見もききたいと書いておられるので、あえて私見を述べてみたい。

確かに、「介入試験」という用語は英語の“intervention trial”の直訳であり、理解しにくく、また理解してもらいにくい感がある。かといって、「疫学的臨床試験」とすると、病院の場で行われる介入試験の響きが強くなる。介入試験は一般の地域住民を対象として行われることもあり、「疫学的臨床試験」では少しおさまりが悪い。「介入試験」は疾患の自然歴(進展、発病)への介入に着目した用語であるから、介入試験の目的に着目して「予防試験」と呼ぶこともできるのではなからうか。「予防試験」といえば、危険因子の発生の予防や疾患の発生の予防も意味するので、危険因子の

「介入試験」か、「疫学的臨床試験」か?

除去を目的(エンドポイント)とした介入試験にもあてはまる。しかし、喫煙者を対象として、禁煙をエンドポイントにした介入試験では喫煙習慣を予防する訳ではないので、少しおさまりが悪いが、禁煙により肺がんなどの最終エンドポイントを予防すると考えれば矛盾はない。

ここでは「疫学的臨床試験」という用語の問題点を指摘しただけで、必ずしも「予防試験」の方が良いと主張しているのではない。しかし、イメージとわかりやすさの点では「介入試験」より良いかも知れない。

Letter to the Editorの最後につけ加えたいが、最近の本研究会のニュースレターでは編集者の熱意か、原稿執筆者の熱意か、ニュースレター原稿としてはもったいないような大変充実した総説が多い。これもニュースレターのレベルを上げ、会員の益するところも大きいと考えられるが、もっとインフォーマルな意見の交換も有って良いのではないかと思う。そのようなことも考えてあえて、石川先生の呼びかけに答えたものである。

(富永祐民、愛知県がんセンター研究所)

がんのハイリスクと化学予防

小林 博

((財)札幌がんセミナー理事長・北大名誉教授)



がんのハイリスク

がんのハイリスクという言葉がよく目につく。これはがんの高危険群、つまりがんになり易くその危険度の高い状況のことである。したがってハイリスクの人はがんの予防を積極的に進めなければならないということに関心がもたれている。

がんのハイリスクはいろいろのものがあるが、ハイリスクかどうかをもっとも手近に知ることの出来る方法は、親子兄弟(姉妹)にがんの発生の多発があるかどうかということである。さらに2代、3代の世代にまたがってがんの発生が数多くみられるようであれば、この家系の人は一応がんになり易いハイリスクとみるべきであろう。

ナポレオンは胃がんの家系にあったというが、その真偽はともかくわれわれの身近に濃淡はあるにしてもがん家系の人達は結構いるようである。まずは家系図をつくってがん死亡の数と内容をチェックしてみようだろうか。

残念ながらわが国にはがんの家族歴について語ることも自体にも抵抗があるし、またがん家族歴を調べてみようという学問的な関心もまだ十分ではない。

もちろんがん家系だからといってこれがすべて遺伝でということではないが、遺伝の関与の可能性が示唆されるということではある。

とくに一卵性双生児の兄弟(姉妹)はその片方ががんになるともう一方の双生児も同じ場所のがんになり易く、その確率は5人に1人、しかも発がんは数カ月以内ともいわれる。この場合は当然、濃厚な遺伝背景を考えざるを得ない。

本来がんに関係のないある種の遺伝性疾患をもった人が、がんになりやす

表1

Molecular Intermediate Biomarkers

Proliferation (e.g., PCNA, Ki-67, ODC)

Differentiation (e.g., Lewis antigens, G-actin)

Apoptosis (e.g., bcl-2)

Oncogene (e.g., c-erbB-2, c-myc, c-fos, c-ras)

Growth factor (e.g., TGF α , TGF β , EGFR)

Tumor suppressor (e.g., p53)

Chromosomal (e.g., LOH)

Biochemical (e.g., PSA)

NCI chemoprevention Branch 1996

いハイリスクであることがある。たとえばブルーム症候群とかダウン症候群は珍しい疾患で本来がんとは関係のない先天性遺伝疾患であるが、これらの疾患をもった人は将来白血病になり易い。白血病は比較的珍しいものだが、白血病になる確率はそれぞれの症候群をもつ人の8人に1人、30年以内、あるいは95人に1人、10年以内といわれる。

ブルーム症候群や、ダウン症候群の人の細胞を試験管内に培養し、これにある種のがんウイルスを感染させると非常にがん化し易い。このことから以上の症候群をもつ人の細胞自体がすでにがん化の準備状況にあるといつてよいのだろう。恐らくこれらの疾患の人は遺伝子の不安定な状態にあるのだろうか。

1人の人間がどんな生活環境のもとに生活しているかということも、実はがんのハイリスクを割り出す有力な要因となる。たとえばヘビースモーカーで、しかも喫煙歴の長い人は肺がんのほかいろいろのがんのハイリスクである。さらにこれに飲酒歴が加わると、さらに高いがんのハイリスクとなる。肺がんになる確率はヘビースモーカー100人のうち15人以上といわれる。

事実、スモーカーの気管支粘膜には形態的な異常とかがん性変化がよくみられる。このような気管支粘膜の変化はもし禁煙すれば改善され、ハイリスクではなくなる。つまりこのような変化はある程度可逆的なものであることが多い。

ある種のウイルスの感染を受けたことのあるキャリアの人もがんのハイリスクである。とくに肝炎ウイルスと云われるB型肝炎ウイルスHBV(50人のうち1人)、C型肝炎ウイルスHCV(10人のうち1人)のキャリアの人は肝がんになる確率が高い。

また白血病ウイルスの1つHTLVをもった人は成人T細胞白血病のハイリスクである。エイズのウイルスといわれる

HIVウイルスのキャリアの人も免疫低下が続くことで、ある種のがん(カポジ肉腫)をつくりやすくハイリスクと云ってもよいだろう。

ある種の遺伝子の欠損をもつ人もがんになるための準備段階にあると云ってよい。たとえばRb遺伝子(染色体上の局在は13q14.1-14.2)、APC遺伝子(5q22)、BRCA-1遺伝子(17q21)の異常のみられる人はそれぞれ網膜芽細胞腫、大腸がん、乳がんなどのハイリスクで

あり、P53遺伝子(17p13.1)の異常のみられる人は肺がんのほかいくつかの臓器のがんのハイリスクである。またこれら遺伝子異常が重複してみられるような場合、たとえばRb遺伝子異常、ついでP53遺伝子の異常のみられるときは骨肉腫のハイリスクともいう。

臨床病理学的に昔から前がん病変として知られるものがある。たとえば口腔内の白斑症は口腔がんの前がん病変であり、また大腸ポリープや異常クリプトは大腸がんの、また慢性胃炎は胃がんの前がん病変ともいわれる。また肝硬変症や腺腫肥大は肝がんの前がん病変と考えられている。「前がん病変」とはハイリスクという概念のなかのさらに一歩がん化に近づいた病理的な状態である。

細胞診の検査で異型の細胞がみつかったとしよう。たとえば喀痰検査や子宮腔部細胞診で異型細胞のみつかるときは、これが前がん病変か、あるいはすでにがんになっている可能性もあり、引き続きの精査が必要となる。

1度がんを患いがんの再発・転移もなく元気に生存している人達も実はがんのハイリスクと云われる。その確率は未だがんを経験していない人の5倍という報告もある。とくに1面がん化field cancerizationといわれるタバコ、飲酒など環境因子による食道がんは一旦その部位をとったあとも残った近辺から新しいがんが次々出来やすいことがよく知られている。また最初のがんに対する化学療法、放射線療法などの治療を受けたことのある人は新たながん発生のリスクはさらに高くなる。

以上のような一口にハイリスクといっても、かなり漠とした概念ではある。残念ながらすべてに共通したリスクの程度を示す客観的な基準が未だないということでもある。中間バイオマーカーとしていろいろのものが示されているだけで標準化は出来ていない(表1)。

またハイリスクになった原因が違い、またターゲットの臓器も違う。またハイリスクになってからの時間経過も違う。だからがんになる危険度も非常に高いものからさほどでもないものまでまちまちである。ハイリスクの程度をもう少し客観的に数値で示せるものが出てくることのがぞまれる。

さてがんのハイリスクを消去することが出来れば、これはその後のがん予防のためにも重要なことである。果たしてハイリスクは消去出来るのだろうか？

実はハイリスクは除去できるものと除去できないものがあるようだ。たとえばヘビースモーカーの人が禁煙したとして禁煙後数年すればリスクは次第に軽減される。禁煙10年でがんの可能性は凡そ30%~50%減といわれることからわかる。

また積極的に薬を使ってリスクを消去しようとの化学予防(次項)の試みもある。たとえば肺がんに対する各種ビタミン、レチノイド、ベータカロチンなどもそうだし、大腸ポリープに対する非ステロイド系抗炎症剤、また肝炎ウイルスのキャリアに対するインターフェロンもそのような試みの1つである。

いずれもリスクを早目に除去できれば、一応がんにならなくてすむことになる。

一方、家族的、遺伝的な背景のあるハイリスクは消去できないことが多い。もちろん遺伝子操作をしてがんのハイリスクを取り除くことが出来ればよいのだが、仮りにもしハイリスクを除去できないのであれば、やむを得ずあとは定期的な検診を受け最悪の事態だけは防止したいものである。がんの検診は本来、ハイリスクの人達こそ受けるべきものであろう。

がんの化学予防

——その理想と現実

あるクスリを使ってがんを予防しようというのががんの化学予防chemopreventionである。さしあたってがんのハイリスクを消去できれば申し分ない。また前がん病変とよばれる状態がみつかったあとでも、これを薬で治療しがん化への進行を予防できればこれまた何よりのことである。

がんの化学予防薬はビタミンCからはじまってビタミンE(不老長寿のクスリとも云われた)、さらにベータカロチン、タモキシフェンなどがすでに臨床的にも使われ、いま世界で新たに凡そ50種以上のものが臨床的介入試験を受けて

いる。

がんの化学予防の新しい動きのきっかけを作ったのはタモキシフェンである。タモキシフェンは早くから乳がんの治療薬として使われていたが、その使用期間が長いほど乳がんの再発・転移を抑えるだけでなく同時に他側乳腺から発生しやすい新しい乳がんの発生に対する予防効果がわかってからである。

既にベータカロチンはボストンのヘネケン博士らの研究から、全米の医療関係者を対象にした予防効果が示されていた。これらに呼応し、レチノイド、カルシウム、セレンウムなどの新たな予防候補物質が次々と登場し、全米の主な施設で一斉に第1相から第2相、さらに第3相試験に向かって広く検索されるようになった。

化学予防薬には現在いろいろのものがある。さてその効果はどうであろうか？ なかにはかなり有望なものもあるが、まだ必ずしも十分な成績が出ていない。有効な成績が得られているようにみえても、その効果判断が研究のどの段階のものか、今後の経緯をみていく必要がある。ただ現在までに広く認められ使われているものは表に示すようなものである。

それでは副作用はいままでどうだったろうか？ 予防薬は長期間にわたって使うことが多いので、比較的短期間の化学療法と違って副作用は本来許されるものではない。

一般的に効き目のよわいものは副作用のないものが多いが、効き目のはっきり

表2

Promising chemopreventive Agents in vivo screening results

Agent	Lung	Colon	Mammary	Bladder	Skin
Oltipraz	+	+	+	+	+
DFMO	NE	+	+	+	+
4-HPR	+	NE	+	+	+
DHEA		+	+	NE	NE
Flussterone		+	+		
Piroxicam		+	NE	+	+
Sulindac		+	NE	+	
Aspirin		+	NE	+	
Curcumin		+	+	NE	
NAC	+	+	+	+	NE
No.Positive	10	83	49	14	7
No.Tested	28	142	115	45	15
%Positive	36	58	43	31	47

NCI chemoprevention Branch 1996

表3

がんのリスク別にみた化学予防の実際

リスクの程度	予防薬と対策
1. 一般市民	天然物質(カルシウム、ビタミンD、ベータカロチン、ルチン、カルクミン、茶ポリフェノール、ベータシステロール) カロリー制限と脂肪摂取の制限
2. 中程度のリスク	アスピリン、イブプロフェン、インドール-3-カルビノールなど
3. ハイリスク	スリンダック、ピロキシカム、オルテイプラズ、レチノイドなど

したものはいくらかの副作用を伴いがちではある。

ただ一般大衆に対しては許されない副作用でも、ハイリスク、あるいは前がん状態のある場合にはある程度止むを得ないか、許さざるを得ないこともある。使われる予防薬は結局、がんのリスクの高低ともに見あわせ、また有効臓器との関連を考えたうえで選別されることになる(表3)。

大事なことは化学予防薬が有効だったとして、その効果のメカニズムである。化学予防薬ががん化の過程のどの段階に作用したかということはその1つである。

それぞれの予防薬はがん化の過程のそれぞれ比較的単一のポイントで働くらしい。たとえばある予防薬は発がん剤の代謝、活性化を阻止するとか、またある予防薬はこれのDNAとの結合を阻止するとか、またDNA付加体の細胞遺伝子への働きを阻止するとか、またがん化に働

いた細胞の増殖を阻止するとか、いずれも各々1つのポイントに働かし、ところががんの化学予防薬の開発が学問的にも実際面でも期待される反面、慎重な見方もある。

恐らく一般市民はがんの予防には化学予防薬を使うまでのことをしなくとも、食生活をはじめとする生活環境の改善で十分でないかと考える人も多いのである。

化学予防は自らかかえるむずかしさもある。たとえば化学療法剤(抗がん剤)の開発もそうだが、「クスリ」として厚生省の認可をとっていくためには少なくとも数10億円から数100億円のケネがかかる。また出来あがるまでに10年以上の歳月がかかり、しかもそこまでいきつける成功のチャンスはきわめて低い。そうなるまで完成した予防薬の薬代は当然高くなる。

予防薬は治療薬とちがって患者さんに使うのではなく、一般の健康人に使うことになるから、テストを受ける健康人のインフォームドコンセント(説明と納得)も必要だし、対象群の人達をふくめかなり沢山の被験者の協力がなければならない。

しかもクスリは通常半年以上、ときに1~2年以上投与し病変の消退があるかどうか、さらにがんの発生の有無までもチェックしなければならない。

また使われるクスリの投与量の選定がむずかしいこともある。量が少なすぎれば効果はないだろうし、多すぎれば副作用や逆作用の心配もある。フィンランドとアメリカで行われたベータカロチンの大々的なテストの失敗(期待した成績でなかったという意味での失敗)はその原因が何だったか未だに不明だが、ひょっとするとクスリの量が多すぎたために、かえって肺がんをはじめいろんな病気が多発したのかも知れないのである。

とくにがんの予防薬として期待されるものの大多数のものが細胞の突然変異を抑えることでがん化を抑える抗変異原物質である。ところが、このような抗変異原物質は投与量をうっかり間違ふとこれが変異原物質にもなる、つまり両刃の剣である。したがって化学予防薬が思いがけず、ある種のがんを誘発することは人間にも動物実験でもみられることである。

さきに述べたタモキシフェンは乳がんの予防効果があるが、子宮内膜がん、肝障害、肝がん発生の副作用も報告されている。それは決して高い頻度のものではないが、使用にあたっての注意は必要で

ある。

最近副作用をのぞいたタモキシフェン類似体の開発が進み、Laloxifen有望視されています。

化学予防のむずかしさは他にもある。がんの原因因子は多種多彩多様であり、がん化の機序も経過も1人ひとりマチマチである。しかも出てくるがんは1つの臓器とは限らないし、また出来あがったがんの性質も細胞集団別にマチマチである。

このようながんの多彩性を考えると、純品化された1つのクスリが1つの臓器のがんの、しかもがん化の複雑な仕組みの1つのポイントだけによく効いたとしても、果たして他の多くの仕組みやポイントにどこまで働いてくれるのだろうか? 実のところまだ十分わかっていない。

いずれにしても、化学予防薬はすくなくともハイリスクの消去とか前がん病変の治療にはなくてはならぬものであろうし、その期待にこたえられる化学予防薬の開発がすすめられ、近い将来必ずや素晴らしいものが出てくるとは思う。

ところでわれわれ一般市民がもしハイリスクはなくまた前がん病変もないとすれば、いますぐに出来る身近ながん予防は化学予防にではなく、むしろ禁煙をはじめとする毎日の食生活への配慮ではないかということになる。

食べものは薬にくらべ自然に逆らう無理もなく、また特別な危険性もなく、しかも安上がりで、家族をはじめ多くの人達みんな将来への幸せにつなげていくことができる。

蛇足ながら最近、興味のある報告があった。米国ワシントン州の1,449人について調べた成績である。アメリカでは各種ビタミンとかミネラルの服用者(いわば1種の化学予防の実践者)が多いが、服用の狙いはもちろんがんをはじめとする生活習慣病とか老化の予防を念頭においている。

ところがビタミン服用の男性は非服用者にくらべ前立腺がんの腫瘍マーカー(PSA)の検査をよく受けているという。心筋梗塞、大腸がん予防のためのアスピリンの服用者も多いという。

さらにビタミン服用者は肉体運動をよくやっているし、果物、野菜も非服用者の4倍以上は余計にとっているというのである。女性でも大腸検査とか乳腺検査をよく受けているという。

したがってビタミンなどによる化学予防が仮にがんの予防に効果があったとしても、これが直ちにビタミンだけの効果とは云えないのかも知れない。ひょっと

すると化学予防の効果は生活習慣への関心の高さとか、がんの早期発見など付随効果によるほうが大きいのかも知れないのである。

いずれにしてもがん予防の基本は毎日の生活習慣である。化学予防薬はとくにハイリスク、あるいは前がん病変をもった人に対してこそ期待すべきものと理解したい。

〈編集後記〉

最近、新聞やテレビでダイオキシン、環境ホルモン、がん検診の効果などが話題を呼んでいる。いずれもがん予防に関係のある話題であるが、まだまだ今後の研究が必要である。また、ボストン子供病院のジューダ・フォークマン博士らによるマウスを用いた血管新生阻害蛋白質(アンジオスタチンとエンドスタチン)の抗腫瘍効果もテレビや新聞で大々的に報道されている。この2種類の蛋白質はヒトの血液から分離されたものであるが、同時投与によりマウスの大腸がん、前立腺がん、脳腫瘍などが完全に消失したという。ヒトのがんへの効果の有無はこれからの臨床試験を得なければならぬ。結論がでるのは数年先になるだろう。

さて、本号も数名の先生方に寄稿してもらった。いずれも各先生のこれまでの研究成果を紹介していただいた立派な総説である。本研究会では研究会誌を発刊していないので、このニューズレターが研究会誌の役割もはたしている。立松先生のヘリコバクターピロリ菌と胃がんに関するホットな動物実験の結果も興味深い。ヘリコバクターピロリ菌と胃がんの因果関係に関する論争にもピリオドが打たれるのではないと思う。福島先生の環境因子の発がんリスクに関する最近の研究もインパクトが大きいと思っている。小林先生の化学予防のあり方に関する原稿(特に、最後の部分)も傾聴に値する。(富永祐民)

発行 Japanese Society For Cancer Prevention
日本がん予防研究会
会長 渡辺民朗
(岩手県立大学教授・東北大学名誉教授)
編集委員(本号担当者※)
大島 明 垣添 忠生
小林 博 ※富永 祐民
西野 輔翼 (50音順)

事務局:札幌市中央区大通西6
北海道医師会館内
TEL 011-241-4550 FAX 011-222-1526
問い合わせ、入会のご希望などは事務局へ