

NEWS LETTER

No.18 Dec. 1998

Japanese Society For Cancer Prevention

日本がん予防研究会

ヒト多段階発癌研究の戦略： 遺伝性癌に学ぶ

樋野 興夫

(癌研究会 癌研究所 実験病理 部長)



(1) 「明日の発癌研究」を求めて

『右肩上がり』で成長してきた時代は終わった。日本という国自体が構造変化の時代を迎えている。大事なことは、「明日の発癌研究」というものが、どう形を変えていくのかを考えなければいけない。そのための道筋をどうつけていくべきか』である。

『全体として、悠々とした雰囲気が周辺からなくなり、せせこましくなっているのではないのでしょうか?』「研究には楽しむ一面がある。研究が大型になり、多額の資金導入を必要とする。研究活動の評価が求められる。それ自体良いことである。しかし評価には、研究者が研究を楽しんでいるか否かは問題にされない。研究者が研究を楽しんでいる時にこそ、一番成果が上がり、独創が生まれると思う。その研究者は益々たのしみ、研

究は益々発展する。結果として、国民の期待に沿う有用な成果も生まれる。』(国立がんセンター名誉総長 杉村隆) 「悠々」とは、

- (1) 自分の研究に自信があって、世の流行り、廃りに一喜一憂せず、研究費をとろうとか、ポジションをとろうとか、あくせくしない態度
- (2) 軽やかに、そしてモノを楽しむ
- (3) 学には、限りがないことをよく知っていて、新しいことにも自分の知らないことにも謙虚で、常に前に向かって努力しているイメージ、である。(癌研名誉所長 菅野晴夫)

(2) 純正研究の必要性

『日本の産業を振興するために、科学技術の研究を行う必要がある。しかし、応用研究のみを行うと退廃する。純正研究を同時に行わなければならない』『純正研究』とは、物事の本質を見極めようとするもの』である。(そうそうたる人物を生んだ当時の理研所長 大河内正敏博士)

いかにして (how)、正常細胞が癌化するのかという、発癌研究は、根源的な、まさに純正研究であろう。たとえ人間が宇宙に行ける時代になっても、また東京から大阪まで2時間で行ける便利な時代になっても、我と人間の本质がわからないように、人間の癌化は人間存在にとって fundamental な問いであり、時代に生き、時代を超えて生きる研究テーマと考える。なぜなら、遠大な宇宙の起源の探求か、それとも極小の癌細胞の起源の探求か、これは現代の人々に感動を与え、人間社会のあり方に指標を示すことができる根源的な課題であると考えられるからである。

(3) 癌研究の目標

一癌の発生を遅らす一

「学問が時代によっていかに変わったようにみえても、実質的には確固とした continuity がある。新しい学問は、ある日突然できるのではなく、すべてよって来るところがあることはいうまでもない。学問にも流行がある。流行を追うのも結構であるが、同時に学問を歴史的 perspective において考えることも必要であり、また楽しいことである。」これは日本の生んだ世界的な癌研究者で、癌研の所長(のち、国立がんセンター総長)であった中原和郎博士のこの世での最後の講演から引用したものである。日本病理学会育ての親である山極勝三郎はウサギの耳にコルタールを塗り1915年、世界で初めて扁平上皮癌を作ることに成功した。1932年、佐々木隆興、吉田富三がオルトアミノアゾトルオールをラットに食べさせ内臓に癌を作った。このように日本は化学発癌の創始国であり、発癌研究には伝統がある。20世紀は癌を作る時代であった。21世紀は、癌の発生を遅らす研究で再び日本が癌研究で世界をリードできる時代が来ることを切に望むものである。

『山極先生は「癌できず、意気昂然と二歩三歩」と句を作られたが、「癌できず意気昂然と二歩三歩」ということになる時代が来よう。』(国立がんセンター名誉総長 杉村隆博士)

『癌研究の目標の一つは、ある年齢以前の癌死をなくすことである。』(Dr. Alfred G Knudson)

(4) 病理学の再興

最近のヒトゲノム解析の進展によって病気の本態が遺伝子レベルで具体的に考

えられるようになり、病気の根幹を追究しようとする病理学 (the study of diseased tissues) にとっては、エキサイティングな時代の到来といえよう。まさに、21世紀は“病理学”の時代である。その為には、「診断病理学」、「広々とした病理学」、「懐の深い病理学」が一体となって互いに高め合うことが激動の21世紀の“病理学”にとって極めて大切なことであると考えられる。時代に生き、時代を越えて存在するダイナミックな“病理学”の再興は、時代の要請である。

「病理学」とは、“病気の根幹を追求しようとする“the study of diseased tissues”で俯瞰的に物事をみる総合の学問である”。「潜在的な需要の発掘」と「問題の設定」を提示し、「病理学に新鮮なインパクト」を与えることが時代の要請と考える。

「これからは良い実験病理学者がますます必要になる。ヒトの pathology と pathogenesis の知識、癌で言うならば癌の個性、癌の自然史、病気としての癌に関する知識を持った人が動物の病気を観察することが重要。ヒトでの知識はそのまま動物にあてはめられぬ。その逆も真。双方に通暁すべきである。」(癌研所長北川知行)

(5) これからの「発がん研究の戦略」

「癌は遺伝子の病気である」ことが定着してきた最大の理由は、癌の標的遺伝子である癌遺伝子 (1976年)、癌抑制遺伝子 (1986年) が具体的に発見されたことによる。すなわち癌遺伝子、癌抑制遺伝子の発見によってヒト癌化機構は特定の遺伝子レベルで多段階的に描けるようになってきた。癌は、ありとあらゆる所から発生し、臓器組織により、その性格が異なる。遺伝性癌は、生殖細胞のレベルで身体の全部の細胞に mutation が存在するのに、ある特定の臓器のみに癌が発生する。この tissue/cell-type specific carcinogenesis は、これからの発癌研究にとって重要なテーマと考える。癌化遺伝子 (cancer gene；癌遺伝子と癌抑制遺伝子の両方を含む) の機能と癌が発生する組織細胞の性格の理解が大切と考える。その場合、細胞間における癌化に必要な rate-limiting step の違いをきちっと整理することも大切である。この組織特異的発癌の理解は、遺伝子機能からみた癌治療の分子標的を考える上でも、さらに癌の予防を考える上でも大切と思われる。

ゲノム時代において、これからの「発がん研究の戦略」は、“臨床癌を起点にして始まり (起始遺伝子) を推測し、予

防、治療を予見しようとする”従来の在り方から



“始まりを (起始遺伝子) 起点として多段階発がんの方向を定め、臨床癌を意味づけ、予防、治療を予告する”ことであると考えられる。

(6) 癌の遺伝学

— oncodeme —

“Cancer Genetics”という言葉は、“遺伝性の癌”と“遺伝子病としての癌”という似て非なる2つの事柄を含んでいる。

癌細胞の起源は、1個の体細胞に由来し、内なる遺伝子の異常により起始される。癌化の target は、2ヒットないし、それ以上の mutational event を持つに至るに十分な時間、分裂能を持続する細胞である必要がある。これらの意味するところは、癌は、「遺伝子病」であって「遺伝病」ではない。人生70年、健やかにして80年 (平均寿命：男性77.19歳；女性83.82歳)、生きて120年37℃の身体で incubate されている内なる DNA に変異が生じ、我々自身の細胞が癌化するわけである。つまり、大部分の癌は、その人間一代限りで、次世代には遺伝しない。ところがなかには、遺伝する稀な癌がある。この場合、すでに両親の一方が同じ疾患を持つ家族性のものと、患者の子孫に同じ病因遺伝子を伝達する可能性のあるもの (new mutation) とがあるが、new mutation (つまり、精子および卵子のレベルでの新しい mutation) の場合が多い。3人に1人が癌になり、4人に1人が癌で死亡する時代においては、浸透率 (penetrance) の低い遺伝性癌の場合、どれが遺伝性でどれが非遺伝性の癌なのか、区別が難しい症例も出てくるのが予想される。治療法がなく診断のみが先行すれば、当然患者および家族は不安になってくる。

ところで、Knudson は癌発生の病因論から、環境因子と遺伝因子の組合せによってヒト癌を4つのグループ (oncodeme) に分けて考えることを提唱した (図1)。

Oncodeme 1は、backgroundとして起こるもので、人間にとって宿命なのである。spontaneous mutagenesis を抑える有効な手段がない現状においては、残念ながら癌の発生は避けることは出来ない。ヒト癌の約20%は、oncodeme 1から成るものと考えられている。

Oncodeme 2は、environmental な因子に

図1

	Oncodeme	Environment	Heredity
1		—	—
2		+	—
3		+	+
4		—	+

(Knudson, A.G., 1985)

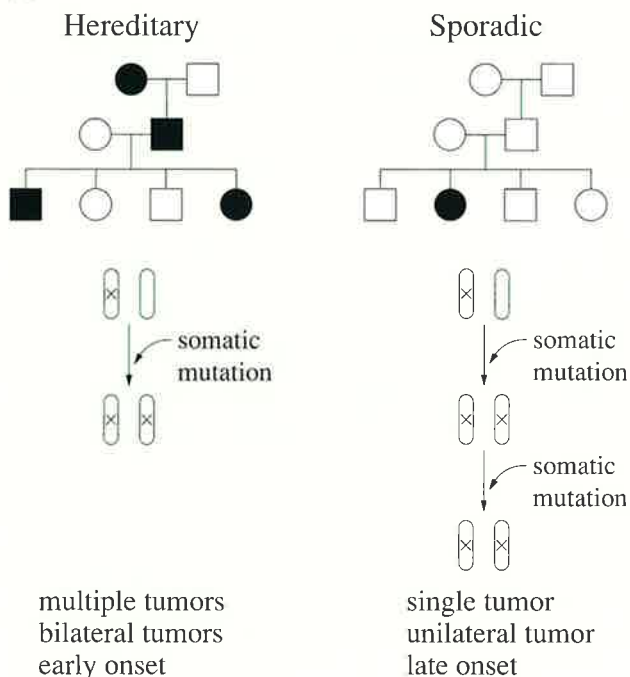
よるものである。例えば、chemical mutagen、radiation、virusなどが挙げられる。肝炎ウイルス (B型およびC型) と肝癌は、その代表例である。

Oncodeme 3は、environmental factor の関係が大きいが、個人の体質 (例えば、癌原物質の代謝の個人差など) によって左右されるものである。タバコと肺癌の関係などが、このタイプに入るであろう。Oncodeme 2と単純に考えられているものでも Oncodeme 3にはいるものが実際のところ多いと考える。癌の遺伝的素因は最近の癌研究の中心的課題である。動物発癌による strain 差も、この種の研究に役立つものと考えられる。ヒト癌の80%は oncodeme 2および3が占めていると言われている。そもそも、oncodeme 2および3は、癌化の step そのものの数を、減少させるのではなく癌化の hit の頻度を高め、background (oncodeme 1) の発癌率を上昇させていることになる。癌化の initiation (起始) が起こりやすい状態あるいは、起始細胞に対する promotion (促進) のかかっているような状態である。一方、oncodeme 4は、遺伝性癌で、癌化の step が他の oncodeme より少なくその分だけ確率が高く、高発癌状態 (high risk group) である。1986年遺伝性癌の prototype である網膜芽細胞種 (RB) の原因遺伝子が単離・同定され、その後他の遺伝性癌の原因遺伝子が相次いで発見されて来ている。

(7) Knudson の功績

癌全体からみれば、oncodeme 4は少数であるが、その原因遺伝子は非遺伝性の同じタイプの癌においても変異がみられるものが多くあり、発癌機序の解明には rate-limiting step の立場から標的遺伝子のレベルで解析ができ、極めて利点がある。多段階発癌における癌化の“ヒット”を考える場合、まれな遺伝性癌である小児の網膜芽細胞種 (RB) の遺伝解

図2



析から導かれた Knudson の 2 ヒット説 (図2) は、必須の rate-limiting step でありまさに gate-pass event である。Knudson の功績は、多段階的発癌における遺伝子変異のヒット数とタイミングを遺伝解析によって特異的に示したことである。遺伝性癌は、もちろん社会的なインパクトも大きい。ゆえに、最近の癌研究のトピックスである。

(8) 肝腎な研究を目指して

(1) 炎症と発がん (慢性肝炎と肝発がん)

inflammation-mediated carcinogenesis

(2) 遺伝性癌 (腎発がん)

(9) 炎症と発がん (慢性肝炎と肝発がん)

一高癌化状態から、低癌化状態へ一

多段階発癌では、単なる変異の蓄積ではなく、変異の順番が重要になってくる。更に、腫瘍の遺伝子変異のなかには単なる発癌のプロセスにおいて付随的に起こっているものがある。興味あることに、潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌には APC 遺伝子の変異は少ない。これは、通常の大腸癌には APC 遺伝子の変異が多いことと極めて対照的である。つまり、慢性炎症による細胞動態の変化 (renewal スイッチ) が "gate keeper" である APC 遺伝子変異の肩代わりをしていることになる。"炎症と発癌" (inflammation-mediated carcinogenesis) は癌化の標的細胞の増殖 (renewal スイッチ) を考えるうえでも重要なテーマである。"慢性ウイルス肝炎とヒト肝癌"、"H. pylori 菌感染と

ヒト胃癌"などが具体的なテーマと考えられる。つまりこれらの肝癌と胃癌では、それぞれの gate keeper 遺伝子の変異は期待しなくともよさそうである。

ヒト慢性肝炎状態は、「遺伝子変化が生じやすく、また蓄積しやすい組織の状態」であり高癌化状態 (Hypercarcinogenic state) と定義される。また、Field cancerization が適用されヒト肝癌は多発、再発しやすい。我々は、慢性肝炎状態では DNA 組み換えが充進し genomic instability が誘発され、肝細胞の癌化の進行モーメン

トを促進させるとの作業仮説を立て研究を進めている。ヒト肝癌の rate limiting step である慢性肝炎状況下における genomic instability の分子機構解析は、分子標的をめざし、高癌化状態から、低癌化状態 (Hypocarcinogenic state) に導くヒト肝癌の発生と予防につながるものと考えられる。

「肝発癌研究の理念」は、

- (1) どうして慢性肝炎が起きるのか?
- (2) 慢性肝炎からどうして肝癌が発生するのか?
- (3) 肝癌の発生を遅らせる機序は何か? である。

(10) 「モデル動物を用いた発がん研究の理念」は、

しばしば、「動物による実験系と実際のヒトとの病態は異なる」という言い方がされるが、実際のところ「どのように異なるのか」、「どこが異なるのか」、あるいはそれでもどこに動物とヒトの「共通性」を見つけて研究を進めているか整理しておくことが必要である。

- (1) 「ヒトを対象としては困難である」とは、具体的にはなにか?
- (2) 「ユニークな疾患モデル」の特別な利点は何か?
- (3) 「ヒト発がん機構の解明の貢献」とは、具体的に何か?

「ヒト発癌研究における動物モデルの意義」をきっと考えることは時代の要請である。

(11) 遺伝性癌 (腎発がん)

一 Tsc2 遺伝子が腎癌の起始遺伝子である一

我々は、1954 年ノルウエーの Eker によって発見され、腎がん発生がメンデルの法則に従い単一遺伝子による常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性腎がんラット (Eker rat) の原因遺伝子を positional cloning 法を用い最近単離、同定することに成功した (Nature Genetics 9 : 70-74, 1995)。驚いたことに、この原因遺伝子は、ヒト結節性硬化症 (腎がんを合併する) の病因遺伝子として最近発見された TSC2 遺伝子の rat homologue であった。

野性型 Tsc2 遺伝子導入 Transgenic Eker rat を作成 (YS 研究所との共同研究) し mutant 接合体による胎生致死の回避およびヘテロ接合体の ENU 誘発腎癌の抑制が確認され Tsc2 遺伝子が Eker rat の原因遺伝子であることが最終的に証明された (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94 : 3990-3993, 1997)。

また、通常ラットの化学発癌剤 (EHEN および DEN) による腎癌にも Tsc2 遺伝子の異常を見出した (J. Urology, 158 : 275-278, 1997, Int. J. Cancer, 77 : 895-900, 1998)。一方、ヒト遺伝性腎癌に関与するもう一つの遺伝子である VHL 遺伝子はラット腎癌には変異は認められなかった (Jpn. J. Cancer Res., 86 : 905-909, 1995, Int. J. Cancer, 77 : 895-900, 1998)。

Eker mutation と異なる変異を持つ Tsc2 遺伝子破壊 (Knock out) マウスの作製にも成功した (癌研細胞生物部との共同研究)。Eker rat と同様の表現型が確認された (投稿中)。

(12) ヒト結節性硬化症

ヒト結節性硬化症 (TSC) は、常染色体優性遺伝する全身性多系統疾患である。1908 年 Vogt は、てんかん (seizure)、知能障害 (mental retardation)、脂腺症 (adenoma sebaceus) を本疾患の 3 徴 (trias) として提唱した [本来、脂腺症は誤りであり現在は、血管線維腫 (angiofibroma) と訂正されている]。1923 年 von der Hoeve は、先天性に神経系と皮膚が障害され、その皮膚所見が母斑状である、von Recklinghausen's disease、von Hippel-Lindau disease、Sturge-Webber's disease および本疾患を、母斑症 (Phacomatosis) の概念で包括することを提唱した。1987 年、ヒト結節性硬化症の原因遺伝子はヒト染色体 9q34 に連鎖があることが初めて報告された (TSC1)。その後 1992 年、9q34 に連

鎖を認めない5家系においてヒト染色体16p13.3に連鎖が認められ (TSC2)、本疾患のheterogeneityが認知されるに至った。以後の詳しい解析により結節性硬化症の半数は9q34に、またほぼ半数は16p13.3に連鎖があるとされている。この2者間で症状の差は認められていない。positional cloning法により1993年、1997年に、16p13.3、9q34に局在するTSC2遺伝子およびTSC1遺伝子がそれぞれ同定された。

ヒト結節性硬化症の頻度は、最近の報告では、5800人に1人の出生率であると報告されており比較的頻度の高い遺伝性疾患ということになる。本疾患の60-70%は、家族歴はなく、新しい突然変異による孤発例であり高いspontaneous mutation rateを示す。本疾患の浸透率 (penetration) は95%と高いが、家族内でも症状にvariationがあり腎癌の合併を含め多彩な症状を示す。難病であるヒト結節性硬化症の発症機序の解明と治療法の開発は切に求められるところである。またヒト結節性硬化症はTSC1遺伝子とTSC2遺伝子によるものが約半数ずつ存在し表現型には差異はないと考えられており、さらに不全型も多く臨床の現場から遺伝子診断の必要性が指摘されている。興味あることにEker ratとヒト結節性硬化症の共通の表現型は腎癌である。我々は、リファインされた疾患モデルを用いてヒト腎癌発症機構を原因遺伝子の機能のレベルから解明しようとするとともに、TSC2遺伝子作用機序解明を通して、現在、全く不明であるヒト結節性硬化症の発症機序解明および治療に資する知見をその分子標的を探ることを主眼にして得ようとするものである。

(13) ヒト結節性硬化症と腎癌の発症機序の解明

—Tissue/Cell-type specific carcinogenesis—

「Eker ratの多段階的腎癌の本態はEker (Tsc2) 遺伝子不活性化による遺伝子発現制御の異常にある」との作業仮説を立てTSC2遺伝子異常によるヒト結節性硬化症と腎癌の発症機序の解明と治療の分子標的を探っている。さらに、Tissue/Cell-type specific carcinogenesisの解明を行う。例えば、Tsc2遺伝子と同じ様に変異があってもなにゆえに、ラットでは腎癌でヒトではangiomyolipomaが主なのか、また、どうして肝癌は発生せず腎癌が発生するかである。具体的には、我々がすでに作製している野性型Tsc2遺伝子が導入された通常のTransgenic ratを用い (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 3990-3993, 1997)、EHEN発癌実験 (通常、

肝癌と腎癌を起こす) を行い、はたして肝癌および腎癌の発生が抑制されるかどうか調べている。Tissue/Cell-type specific およびCell-stage specific carcinogenesisはこれからの発癌研究にとって、また新しい治療法の開発にとっても極めて重要なテーマと考える。

(14) ラット腎癌発生の系統差

—Cancer modifier gene—

我々は、発癌の系統差 (Long Evans系とBrown Norway系) も確認している。これは、modifier gene (s) の存在を示唆するものでありmodifier gene (s) のmappingをすべく戻し交配ラットの作製中である。腫瘍発生のmodifier gene (s) の単離、同定はヒト癌の遺伝的素因を分子のレベルで解明することにつながり今後の重要なテーマと考える。

(15) 家族性腫瘍

遺伝性癌の原因遺伝子の単離、同定がCell誌、Nature誌、Science誌、Nature genetics誌などメジャーな医学雑誌に毎号のように報告されている今日このごろである。現在までに約50種類の癌で遺伝的な要因による家族集積例が報告されている。ヒトゲノムプロジェクトの進展に伴い、今後ますます未知の疾患遺伝子が同定されることであろう。当然、発症前遺伝子診断も現実的なものとなってきた。一方では、倫理的問題、社会的問題も生み出してきている。家族性腫瘍研究会においては、家族性腫瘍の遺伝子診断のガイドラインの作成が行われている。

第4回家族性腫瘍研究会学術集会は、さる6月27日、東京大学山上会館において開催された (当番世話人: 霞富士雄、樋野興夫)。参加者は予想をはるかに越え、活発な討議がなされた。

「今まで、遺伝性癌が存在することは、日常の癌の臨床に携わる医師や疫学者からはほとんど見過ごされてきた。そのため、わが国における検診などの癌予防対策上で、癌のハイリスク集団にターゲットをしばり込むことはほとんど考えられてこなかった。有効な癌予防対策として癌の環境的、遺伝的ハイリスク者に特に焦点をあてた一次、二次予防のための指針を示す必要があるのではないであろうか? 化学予防などの一次予防的な介入は成人の癌の萌芽が始まる思春期には開始されなければならない、未成年者への遺伝子診断の是非などが議論されなければならない。このように家族性腫瘍の研究と診療には倫理的、法的、社会的諸問題が多数ある。」 (家族性腫瘍: Molecular

Medicine Vol 35別冊 (中山書店) 序文より)

家族性腫瘍の研究は、人間社会の在り方に指標を示すことができる根源的な課題を内包するものと考えられる。時代の要請にきちっと応えていく必要がある。

(16) おわり

ヒト多段階発癌を考慮に入れば、どのステップに介入しても発癌の進行を遅らせることができることが予想される。いずれは発癌に至るとしても、80歳で発症するのと40歳で発症するのでは大きな違いである。突然変異によってすでに癌化がスタートしていても、癌の発生を遅らせることは出来るはずである。理論的に多段階発癌を示す成人型の癌は、ステップが多くあり予防のチャンスがそれだけ大きいことになる。一方、小児癌の場合は、RBにみられるように少ないヒットで起こってくると考えられるので、予防は難しいと思われる。その反面、特異的な治療のほうが成人型の癌よりも効果があると考えられる。

参考文献

1. 樋野興夫: 癌の起源、Molecular Medicine, 32: 1140-670, 1995
2. 樋野興夫: 内なる敵、Molecular Medicine, 33: 252-258, 1996
3. 樋野興夫: Phacomatosisの研究の現状、病理と臨床、15: 96-99, 1997
4. 樋野興夫: 癌の発生、Molecular Medicine, 34: 664-670, 1997
5. 樋野興夫: 家族性腫瘍Knudson理論、癌と化学療法、24: 924-929, 1997
6. Knudson, A. G., 樋野興夫: 癌化遺伝子研究の現在、医学界新聞 (9月22日号)、1997
7. 樋野興夫: がんの遺伝と遺伝子の不活性化—クヌドソン理論を中心に—、遺伝、52: 23-28, 1998
8. 樋野興夫: ヒト結節性硬化症、遺伝子医学、2: 123-126, 1998
9. 樋野興夫: Cancer geneticsと高癌化状態、Molecular Medicine, 35: 762-767, 1998
10. 樋野興夫: 悠々とした発癌研究—21世紀に向かって、Molecular Medicine, 686-687, 1998
11. 樋野興夫: 悠々とした病理学—21世紀に向かって、医学界新聞 (7月6日号)、1998
12. 樋野興夫: 多段階発癌機構、臨床消化器内科、13: 890-808, 1998

がん対策の総合的な指標として の地域がん登録データ —大阪府がん登録より—

津熊 秀明

(大阪府立成人病センター調査部)



地域がん登録では、一定地域に居住する全住民の間に発生した全てのがん患者について、その発病から治癒、または死亡に至るまでの全経過に関する医療情報を多方面より集め、個々の患者（腫瘍）ごとに集約し、次の諸活動を行う。すなわち、

- (1) がん罹患率の計測
- (2) がん患者の受療状況の把握
- (3) がん患者の生存率の計測
- (4) 対がん予防、医療活動の企画、評価
- (5) 医療機関における対がん活動の支援のための情報サービス
- (6) 疫学研究への利用

ここではがん対策の総合的な指標として、地域がん登録資料を実際にどの様に活用できるのか、またこれまでのがん対策の成果がどう現れているのかを、昭和62年12月に事業を開始した大阪府がん登録のデータに基づき、発がん予防、早期発見・早期治療、治療の進歩、の順に提示・考察する。

発がん予防について

わが国では発がん予防に関してこれまで一般集団を対象とした特別の施策は肝炎ウイルス対策を除き展開されていない。それ故これを評価する訳にはいかないが、生活習慣・環境要因の変化ががんの年齢階級別罹患率や年齢調整罹患率の変化となって現われる。ただし、米国で観察された乳がんや前立腺がんの増加、および、わが国で観察された0歳児での神経芽細胞腫の急増などのように、診断技術の進歩や検診の普及、疾患概念・疾病分類の変更等により、罹患率が変化し

得ることも承知しておく必要がある。

図1では、大阪府におけるがん年齢調整罹患率の動向（1966-94年、世界人口10万対）を性別主要部位別に示した。男性では、全部位でわずかに増加、胃で減少し、肺、肝、膵、胆嚢・胆管では増加から近年になりプラトーの傾向が、結腸では顕著な増加傾向が継続していた。食道では減少からわずかに増加の傾向に転じていた。女性では全部位では水平に推移し、胃、子宮、食道で減少、乳房、結腸で顕著な増加傾向が続き、肺、肝、膵、胆嚢・胆管では増加傾向から最近になりプラトーになりつつあった。部位別にみたがん罹患率のこうした変化については、詳細は省略するが、国民一人当たりの脂肪摂取量の増加、炭水化物摂取量の減少、また、初婚・初産年齢の高齢化、そして、煙草消費量の増加、飲酒習慣の蔓延等の要因によって、かなり説明できると考えられる。

図2では肝がん罹患率を性年齢別、出生コホート別に示した。50-54歳以上の年齢階級では、1931-35年生まれに一致して肝がん罹患のピークが認められ、この世代で肝がんリスク、具体的にはC型肝炎ウイルスの持続陽性者が多いのではないかと推測された。一方50歳未満の女性では肝がん罹患率がはっきりと減少しており、これにはB型肝炎ウイルスキャリアが減少しつつあることと符合していた。しかし同年の男性では横這いを続けており、肝がん発生促進因子としての男性での飲酒・喫煙を考慮する必要があ

図1 年齢調整罹患率の動向—大阪府、1966-94年、世界人口—

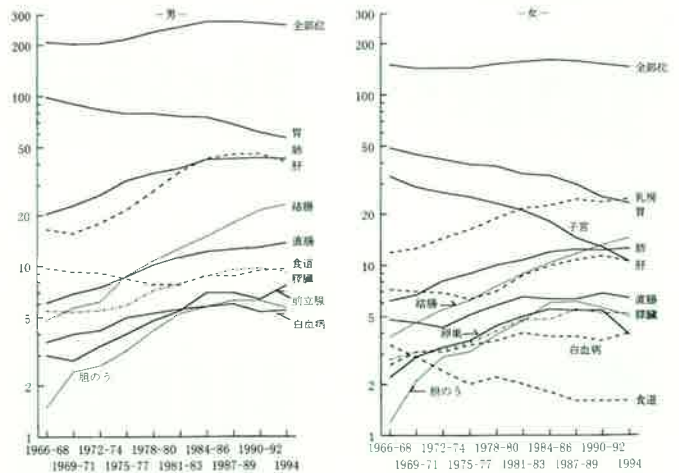


図2 肝がんの出生コホート別罹患率—性年齢別、大阪府—

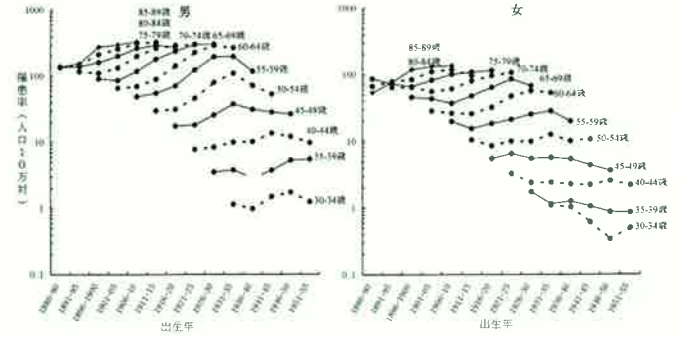
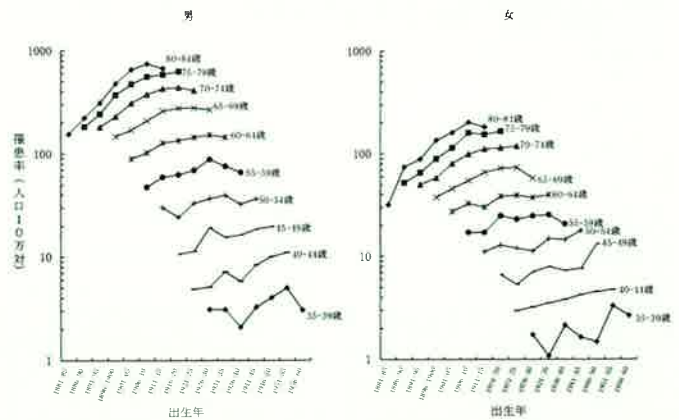


図3 肺がんの出生コホート別罹患率—性年齢別、大阪府—



る。なお、同様の所見は全国の肝がん死亡率でも観察されている。

図3では肺がん罹患率を性年齢別、出生コホート別に示した。55-59歳以上の年齢階級では最近の出生年のもので減少ないし頭打ちに転じていたが、これより若い年齢階級では増加傾向が持続していた。これらの動向には中高年でのたばこ離れと若年者での喫煙率増加などの要因が関与しているものと推測される。

早期発見・早期治療の成果

早期発見の成果は、先ず診断時の臨床進行度の変化、すなわち「限局」の増

図4 臨床進行度分布の変遷—胃、結腸、直腸、肺、乳房、子宮、大阪府、1975-94年

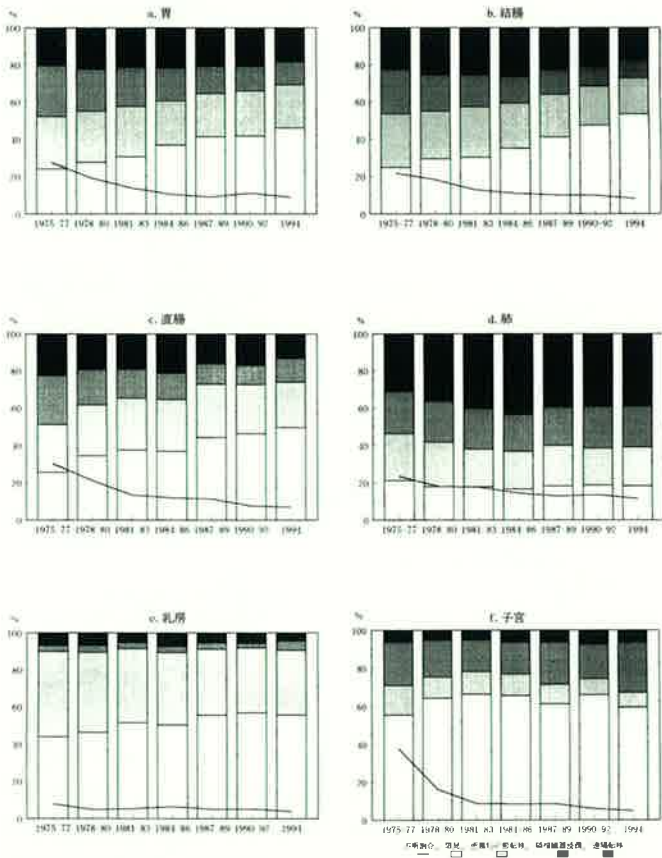
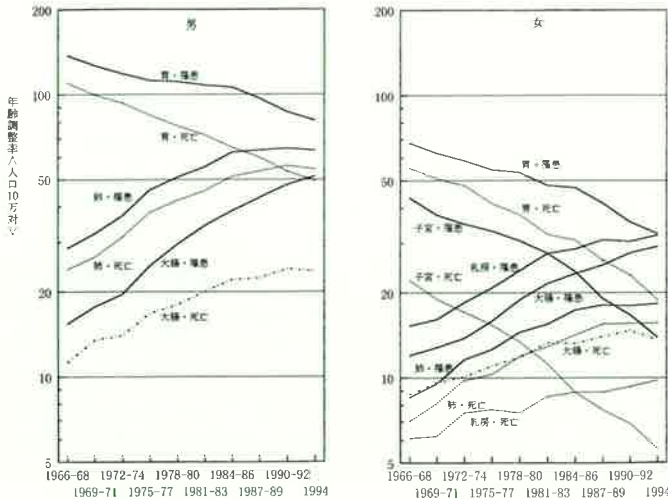


図5 年齢調整罹患率と罹患率と死亡率の動向—大阪府、1966-94年、昭和60年モデル人口



加、「遠隔転移」の減少となって現れ、早期発見・早期治療が真に奏効すれば、さらに生存率の向上、がん死亡率の減少となって現れる。ただし罹患率は前述のように激しく変化しているため、実際には罹患率と死亡率の乖離となって現れる。なお早期診断の進歩・普及が「Pseudo-cancer」の診断につながる可能性にも留意する必要がある。

図4には老人保健事業で取り扱われて

きた胃、結腸、直腸、肺、乳房、子宮の6部位について、臨床進行度分布の変遷を示した(限局：がんが原発臓器・組織に限局、所属リンパ節転移：所属リンパ節への転移がある、隣接臓器浸潤：隣接の臓器・組織に浸潤のあるもの、遠隔転移：さらに遠方に拡がっているもの)。なお臨床進行度不明のもの(割合を折れ線で表示)は除いて割合を計算した。胃、結腸、直腸、乳房の各がんでは「限局」割合が増加し、「所属リンパ節転移」と「隣接臓器浸潤」の割合が減少していた。子宮がん(ここでは上皮内を集計対象に含め、これを限局として計上)では「限局」割合が増加した後、近年減少に転じていた。肺がんでは「限局」割合の増加が観察されず、むしろ「遠隔転移」割合が増加していた。これには診断精度の向上により、これまで「限局」とされてきた転移を有する例が正しく診断されるようになったと考えられるが、今のところ肺

では早期診断の成果が現れていないといえる。

図5では胃、大腸(結腸・直腸)、肺、乳房、子宮の各部位について、年齢調整罹患率と死亡率(昭和60年モデル人口10万対)との動向を併せ示した。男性の胃がん罹患率と死亡率は、1970年代前半まではほぼ並行して減少してきたが、その後は罹患率に比べて死亡率の減少傾向が顕著になり、両者に乖離が認められ

た。女性でも同様の傾向が観察された。大腸および乳がんについてはいずれも罹患率が、死亡率の増加を大きく上回っていた。一方、肺がんでは罹患率と死亡率とが平行して増加していた。子宮がんでは、罹患率と死亡率とが一貫して減少し、1970年代当初から両者に乖離傾向が現れていたが、最近10年間は両者が再び平行して減少していた。ただし上皮内がんを含めて分析すると、子宮がんの罹患率と死亡率とは乖離傾向が持続しており、上皮内がんに対する治療が浸潤がんの発生そのものにも影響を与えている可能性が示唆された。

以上のように、肺を除けば罹患率と死亡率の乖離が示唆された。しかし、乳房と大腸では罹患率が実際以上に上昇している可能性もあり、罹患率の上昇を若干差し引いて考える必要があるかもしれない。なお「地域がん登録」研究班(現主任研究者：大島 明)による全国罹患率推計値と死亡率でも、大阪府とほぼ同様の傾向が観察された。

がん治療の進歩と生存率向上

最後に、がん治療の進歩ががん登録データにどう現れているか、また現状がどうであるかについて考察する。がん治療の進歩は、当然生存率の向上となって現れる。ただし診断時の臨床進行度も生存率に大きく影響するので、臨床進行度別に生存率の変化を観察する必要がある。しかし臨床進行度別生存率は一方でStage migrationの影響を受けやすいので、全体の動向とも併せ吟味する必要がある。

大阪府がん登録では1975年罹患の届出患者以降、大阪府を除く府内居住者につき診断後5年目の生存確認調査を行い、これに基づく5年相対生存率を算出

図6 主要部位別5年相対生存率の動向—大阪府、診断年1975-89年一

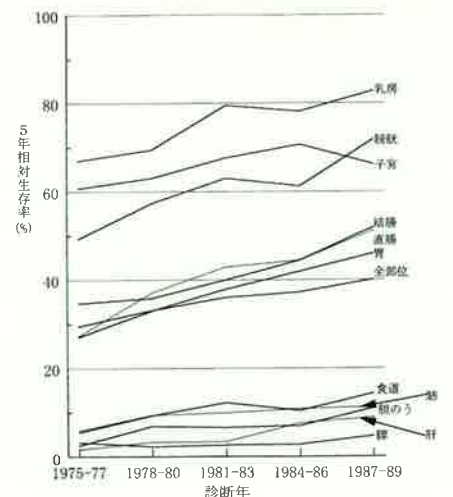
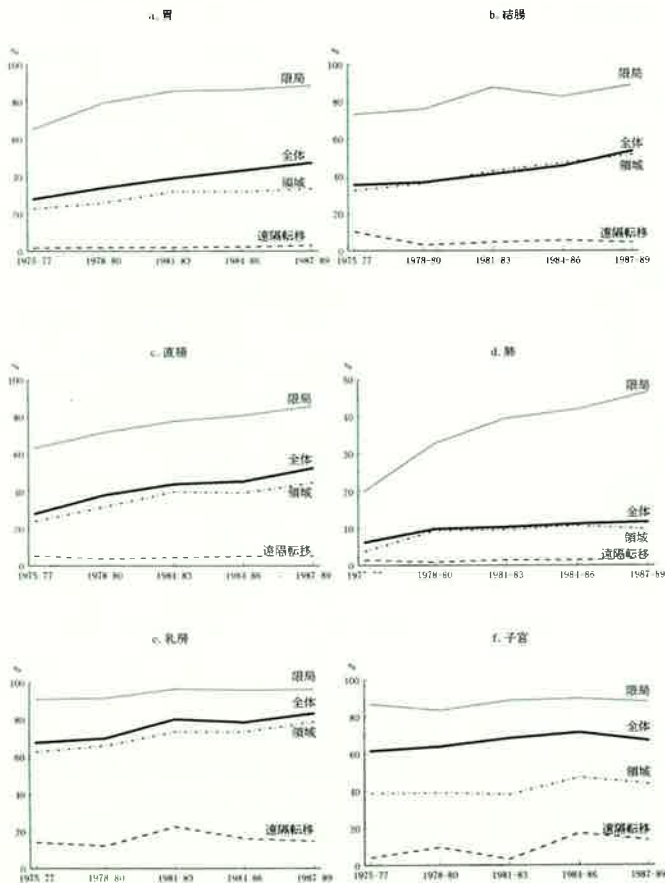


図7 臨床進行度別5年相対生存率の年次推移—大阪府、診断年1975-89年—



してきた。図6では、主要部位別に5年相対生存率を算出し、年次推移を観察した。

生存率成績から、部位を良、中、不良の概ね3群に分類することが出来る。乳房、膀胱、子宮では67～85%の良好な、胃、結腸、直腸では全部位と同じ41～53%の程度での、食道、肝、胆、膵、肺では5～15%の低い生存率を示していた。胃がん患者の5年相対生存率は1975-77年診断患者では27.9%であったが年々向上し、1987-89年診断患者では47.2%へと向上した。大腸がん患者でも、胃がんと同様、全体として生存率が向上していた。肺がん患者の生存率は1975-77年診断患者では6.2%であり、その後向上はみられるもののその程度はごく僅かで1987-89年診断患者でも11.7%と低率にとどまっていた。乳がん患者の生存率は1975-77年診断患者では67.6%であり、その後も徐々に向上し1987-89年には83.6%に達した。子宮がん患者の生存率は1975-77年診断患者では61.5%で、1984-86年には71.4%まで上昇したが、その後は若干低下した。

図7では主要6部位につき臨床進行度別生存率の動向を示した。ただし「所属リンパ節転移」と「隣接臓器浸潤」とを

併せ、ここでは「領域」として表示した。胃がん患者の「限局」患者の5年相対生存率は1975-77年の65.4%から1981-83年には85.7%へと、「領域」でも22.7%から31.8%へと大きく向上したが、その後の改善は僅かであった。「遠隔転移」では今日まで殆ど改善がみられなかった。進行度分布の推移と考え併せ、胃がんの生存率が全体として向上し続けているのは、主として進行度のより早い胃がん患者の割合が増えているためと推測した。結腸・直腸がん患者の生存率を臨床進行度別にみると「遠隔転移」を除き、「限局」でも「領域」

でも生存率が上昇し続けていた。従って、大腸がん患者の生存率向上には、早期診断と治療の進歩によるところが大きいと推測した。肺がん患者の生存率については「限局」患者でこの期間に20.0%から46.6%へ向上したが、「領域」および「遠隔転移」では殆ど向上がみられなかった。臨床進行度分布の推移で「限局」割合が増加せず、むしろ「遠隔転移」割合が増加していた点を考え併すと、「限局」患者の生存率向上には、転移巣に関する診断の精度が向上したために生じる、いわゆるStage migrationが関与していると考えるのが妥当であろう。肺がん医療の進歩は地域レベルでは未だ観察されない状況にある。

乳がん患者では、「領域」患者で生存率が向上しつつあったが、「限局」、「遠隔転移」では最近10年はほぼコンスタントに推移していた。従って、乳がん患者の生存率向上の要因としては「限局」患者割合の増加と「領域」患者に対する治療成績の向上が大きいと推測した。子宮がん患者では、どの病期においても僅かながら生存率が向上していたが、図9で認められた子宮がん患者の近年の生存率成績向上の停滞要因は、「限局」患者増加の停滞が関連していると推測した。な

図8 年齢別にみた5年相対生存率の動向—全部位、大阪府、診断年1975-89年—

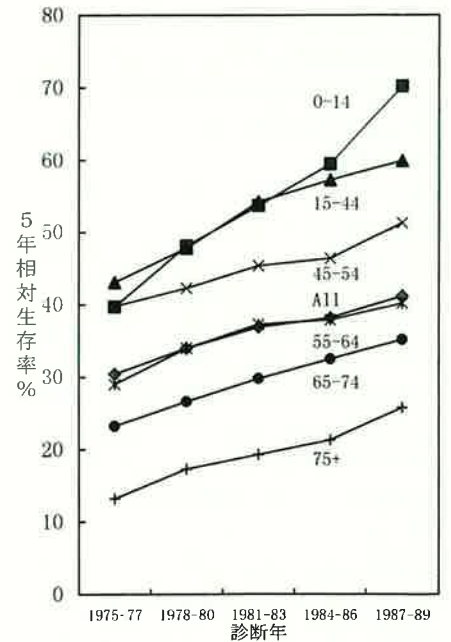
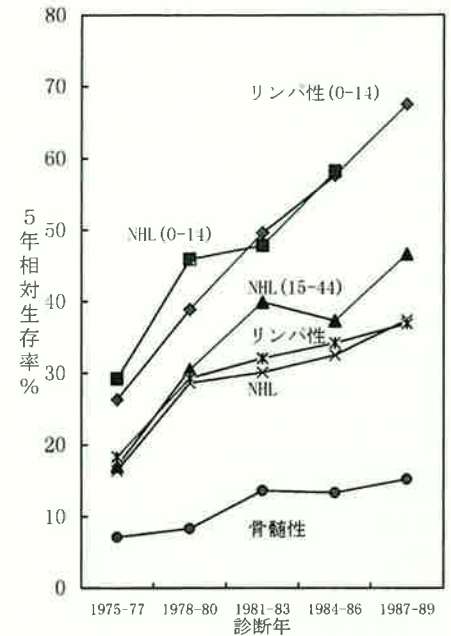


図9 リンパ腫・白血病患者の生存率の動向—大阪府、診断年1975-89年—



おがん患者の生存率は一般に診断時の年齢が高いほど低下するが、その程度が特に子宮がんで顕著であった（1987-89年診断の75歳以上の患者の5年相対生存率は39.4%）。これには高齢者でがんの臨床進行度が進んでいることが一要因となっていた。早期診断に努めることにより高齢の子宮がん患者の生存率が大きく改善されると期待される。

小児がんの分野でがん治療成績の向上が伝えられている。図8では全部位の年齢階級別5年相対生存率の動向を示し