

NEWS LETTER

No.19 Mar. 1999

Japanese Society For Cancer Prevention

日本がん予防研究会

乳がん予防薬としての Tamoxifen (TAM) の欧米での動向

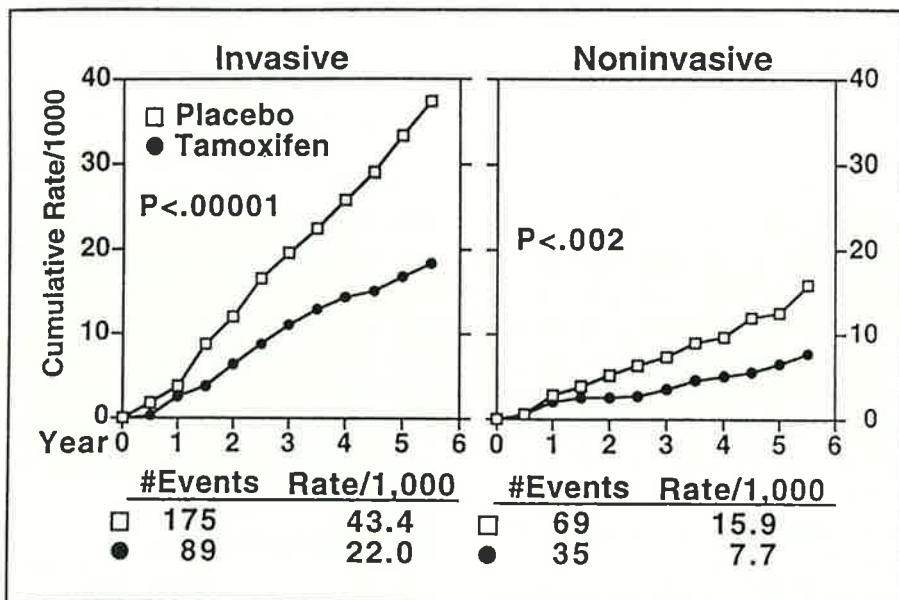
福富 隆志

(国立がんセンター中央病院外科)



抗エストロゲン剤 tamoxifen (TAM) は乳がん術後補助療法における標準的薬剤として全世界で幅広く用いられている。TAMの再発抑制効果は特に estrogen receptor (ER) 陽性、閉経後患者で著しいといわれている。

1998年4月米国の研究グループ NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) はP-1と呼ばれるプロトコルの結果を発表し、TAMは high-risk 女性の乳がんの発症を有意に抑制し、この薬剤が乳がん予防薬としても有用であると報告した (J Natl Cancer Inst: 1998; 90, 1371-1388)。この臨床試験は、1) 年齢60歳以上、2) 年齢35-59歳で high risk と判定される家族歴・出産歴を持つ、3) lobular carcinoma in situ (非浸潤性小葉がん: LCIS) の既往がある、などの条件に該当する女性13,388例を対象として、



Cumulative rates of invasive and noninvasive breast cancers occurring in participants receiving placebo or tamoxifen. The P values are two-sided.

(J. Natl Cancer Inst. 90 (18): 1371-1388, 1998 より)

TAM20mgを5年間投与した群と placebo 群を比較したものである。その結果、観察期間中央値69月で乳がんの発生が TAMによって約45%抑制されたとのべ、特にER陽性乳がんを減少させたとしている (図)。但し、同時にTAMによって血栓・塞栓症、子宮体がんの発生 (relative risk 2.35) が増加することも指摘された。

一方、7月には早速このNSABPのデータに反論する英国とイタリアからの2つの report が Lancet (1998; 352, 93-97, 98-101) 誌上に掲載された。英国の報告では30-70歳の乳がん家族歴を有する女性2,494例を対象として、TAM20mg投与群

と placebo 群を比較した結果、観察期間中央値70月で両群間に乳がんの発生率に全く差が無いと述べた。またイタリアの報告によると、過去に子宮摘出術を受けた女性5,408例を対象として、同様の試験をおこなったが、観察期間中央値46月でやはり両群間に差が認められなかったとしている。但し血栓・塞栓症は TAM群において増加しているようである。

これらの結果の相違は、NSABP自身が説明しているように、症例数の違い、およびNSABPが非常に riskの高い女性を対象にしているのに対しヨーロッパの2つのトライアルは中程度の risk 症例を

インターフェロンによる 肝がんの予防

小俣政男、吉田晴彦
(東京大学大学院消化器内科学)



肝がんは毎年増加しているが、その大部分はHCVまたはHBV感染者に発生した肝細胞癌である。これらの肝炎ウイルスについては、感染防御策により新規感染は激減しているが、HCVの場合、感染後30年以上を経て発癌することが多く、約200万人の既感染者が肝がんハイリスクグループとして残されている。肝がん症例中のHCV感染者の割合は増加しつつあり、我々の施設では8割を超えている。

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法はHCVの排除を直接の目的とするが、同時に肝がんリスクの軽減も期待される。しかし、肝がんリスクの高い肝線維化進行例ではインターフェロンの奏効率が低いこともあって、インターフェロン投与者全体における肝がんリスク減少率は明らかでなかった。そこで、我々は厚生省がん克服戦略事業の一環として、全国8施設で肝生検を行ったHCV感染者全例を対象とした、肝がん発生に関するコホート研究を行った。

対象は2,890名であり、内2,400名がインターフェロン療法を受けた。平均4.3年の観察期間内に、治療群、非治療群併せて148名に肝細胞癌が発生した(表1)。非治療群の年発がん率が3.17%であったものが、治療群全体では1.10%と1/3に減少、さらにウイルスが駆除された場合(著効)は0.38%と約1/8まで減少することが判明した。肝線維化進行度(F0:線維化無し~F4:肝硬変)とインターフェロン投与の有無で層別化した年発がん率の検討でも、非治療群では肝線維化の進行に伴い発がん率が急速に増加するが、治療群では低く押さえられていた(表1)。肝がんリスクの減少はCox比例ハザードモデルによる多変量解析によっても確認された(表2)。なお、これらの数値はインターフェロン著効率33%の場合のものであり、より効果的な治療法が開発されれば、肝がん抑止効果はさらに大きくなる。

さらに5月には、University of California-San Francisco (UCSF) より、raloxifeneと呼ばれるTAM類似薬が、子宮体がんのリスクを増加させることなく、閉経後女性の乳がんの発生を約70%抑制するという驚異的な報告も出された。

扱っていること、またヨーロッパの研究では一部にエストロゲン補充療法を受けていた女性が含まれていたことなどによるものであろう。症例数の多いNSABPトリアルの差の検出力は当然大きいと推定される。但し、NSABPにおけるLCISの既往を持つ女性に対するTAMの効果などは「予防薬」としてよりも「治療薬」として評価すべきもののように思われる。

以上の結果を受けて、1998年10月、米国FDA (Food and Drug Administration) は、TAMを前述のNSABP/NCI (National Cancer Institute) の定める「high risk女性」に対する乳がん予防薬として承認した。

一方、我が国では乳がんの発生頻度も欧米の1/3-1/4程度で、発症年齢も異なり、またhigh risk群も欧米ほど明確に規定できない現状では、TAMのような高価な薬剤を乳がん予防薬として一般に推奨できるものではないと考えられる。しかし、近年日本での乳がんの増加は微増というよりも急激な増加とあってよいものである。最近我が国でも乳がん検診へのマンモグラフィの導入が積極的に検討されている。今回の米国におけるTAMの乳がん予防薬としての認可は、high risk群を設定し予防薬を投与するという、乳がん治療戦略の新しいステップを具体的に示したものである。日本でも乳がん家族歴、高度異型上皮の自然史などの研究が進んでおり、近い将来これらの薬剤の応用が考慮されてゆくものと思われる。

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法はHCVの排除を直接の目的とする

表1 肝細胞癌年発がん率

線維化	インターフェロン			
	非投与	投与全体	著効	無効
F0/F1	0.45% (3/160)	0.08% (2/710)	0.11% (1/257)	0.11% (1/257)
F2	1.99% (11/164)	0.54% (16/896)	0.10% (1/316)	0.10% (1/316)
F3	5.34% (13/59)	1.95% (38/564)	1.29% (7/163)	1.29% (7/163)
F4	7.88% (32/107)	4.16% (33/230)	0.49% (1/53)	0.49% (1/53)
計	3.17% (59/490)	1.10% (89/2400)	0.38% (10/789)	0.38% (10/789)

表2: 肝がん相対危険度

因子	相対危険度	95%信頼区間
インターフェロン投与(対非治療)	0.516	0.358-0.742
性(男対女)	1.551	1.100-2.187
年齢	1.063	1.041-1.085
線維化(対F0/F1)		
F2	4.431	1.704-11.522
F3	13.097	5.194-33.021
F4	24.011	9.638-59.815

お詫び

NEWS LETTER No.18の樋野興夫先生の1ページ目右の列の下から12行目の「癌できず、意気昂然……」とありますが、「癌できず、意気昂然……」の誤りです。お詫びして訂正致します。

投稿歓迎

がんの予防に関わる広い分野の投稿を歓迎致します。化学予防に限らず免疫、栄養、素因、喫煙など。

『薬用植物関連物質による癌予防ミーティング』の報告

石川 秀樹

(大阪府立成人病センター研究所第10部)



1999年1月30日-31日、箱根にて『薬用植物関連物質による癌予防ミーティング』が、京都府立医科大学の西野輔翼先生の当番幹事により開催された。一昨年はエイコサノイド代謝関連物質、昨年は食物繊維関連物質について、同じ時期、同じ場所で癌予防ミーティングが開催されているので、特定物質による発癌予防ミーティングは今回で第3回となった。今回も前回同様、国立がんセンター研究所がん予防部の若林敬二先生と私が事務局のお世話をさせていただいたが、そのときのミーティングの内容をここに報告する。

プログラムに示すように、薬用植物関連物質として、クルクミンとニンニク、薬用人参（ジンセン）が取り上げられた。今回のミーティングでは対象物質を3つに限定し、それらの物質の化学的検討、発癌モデルを用いた発癌予防検討、人への応用の検討の発表があり、全体として良いバランスになったと思われた。また、韓国よりYun先生も本ミーティングのために来日され活発に発言いただき、大変レベルの高いミーティングとなった。

1. クルクミン

クルクミンはウコンに多く含まれる黄色の色素であり、近年、発癌予防物質として注目を集めている。大澤先生は、クルクミンやその代謝産物のテトラヒドロクルクミンが、キレート能による抗酸化作用や解毒酵素の活性亢進作用のあることを紹介し、発癌予防物質としての高い可能性を示された。

徳田先生は、NOドナーをイニシエーターとし、TPAをプロモーターとした皮

膚2段階発癌モデル実験において、クルクミンの経口投与により有意に発癌を抑制したデータを示された。

千葉先生は、文部省国際学術研究としておこなっているスリランカでの口腔癌の化学予防の進捗状況について報告された。スリランカではかみ煙草による口腔癌が極めて多く、その対策が重要と考えられているが、その対策を、1) かみ煙草をやめさせる指導、2) 口腔癌の発癌メカニズムの遺伝的素因からの解明、3) かみ煙草をやめられない人へのクルクミンによる化学予防試験、の3段階にわけ、まず、第1段階としてかみ煙草の習慣をやめさせるためにチューイングガムを用いたパイロット研究を行っているとの紹介があった。対象者を絞り込むことが容易で、発癌率の高い集団に対する、原因除去と化学予防の組み合わせは、これからの発癌予防研究を示すモデルとして大変興味深く、熱心な議論が交わされた。スリランカでは元来クルクミンの摂取量は多いと考えられ、そのような集団にさらにクルクミンを投与することについても議論された。

スリランカの口腔癌予防研究は、化学予防研究分野において大変重要な研究だと考えられるので、クルクミンにこだわらず、この分野の研究者の英知を結集して対策を検討するべきと思うと共に、クルクミンはいろいろな面で興味深く、カレー摂取と発癌の疫学調査など、今後さらに発癌予防物質として検討すべきであろうと思われた。

2. ニンニク

1990年から米国国立がん研究所を中心に行われた「デザイナーズフーズ・プログラム」において、癌予防に重要な食物のピラミッドの頂点に、ニンニクは位置されているにも関わらず、本邦では、これまで発癌予防の候補物質として、ニンニクはあまり注目されなかったように思う。

住吉先生は、ニンニクの化学について、判りやすく最新の情報を示し、さらに現在、米国国立がん研究所と中国が共同で進めている、胃癌予防のための大規模臨床研究の進捗状況を示された。ヘリ

コバクターピロリの除菌の有無、 α トコフェロール・ビタミンC・セレンの投与の有無、ニンニク抽出物の投与の有無の3つの因子を組み合わせた予防対策を80ヶ月行い、エンドポイントを胃癌、異形成、慢性萎縮性胃炎の発生の有無とする臨床試験であり、参加者3,411人にて進行していることが紹介された。この研究は、ヘリコバクターピロリも検討項目に入っており、胃癌発生率の高い日本では注目すべき研究の一つと考える。

福島先生は、ニンニクに含まれるSMCやシステインなどの水溶性有機化合物が、肝発癌モデルにおいて、肝の前癌状態の発生を抑制することを示された。

私、石川は、発癌予防とは関係ない話であったが、肝癌、膵癌、大腸癌の進行癌患者に対して、ニンニクがQOLを改善するか否かを、プラシーボを用いた二重盲検法により検討する臨床試験のプロトコルを紹介した。私はいくつかの発癌予防のための臨床試験を企画、実行した経験はあるが、未だにプラシーボを用いた臨床試験を行ったことがないため、プラシーボを用いるために準備で苦労した部分を紹介した。本試験はこの春



ジンセンの成績を説明し、質問を受けている韓国のYun先生

に始まる予定であるが、果たして本邦でプラシーボを用いる臨床試験がどのくらい実行可能なかを実感し、この経験を発癌予防のための臨床試験に結びつけるよう頑張りたいと考えている。

3. 肝癌予防のための臨床試験

癌予防のトピックスとして、神野先生が肝細胞癌の発生・再発予防の臨床試験の進捗状況を報告された。複合カロテンや緑茶抽出物、食事指導、野菜ジュースを用いた臨床試験であるが、発癌した症例の集積もされつつあり、今後の結果がとても待ち遠しく感じられた。

4. ジンセン（薬用人参）

ジンセンを多く含む小柴胡湯は、肝癌の発症を予防する可能性が以前の臨床試験で示されていることもあり、私たちはジンセンを発癌予防物質候補として注目している。特に、4年ほど前にハワイで開催された日米癌合同会議において、韓国のYun先生が症例対照研究によりほとんどの癌がジンセンにより抑制されるデータを示されてから、なんとしてでも日本でジンセンの臨床試験を行いたいと思うようになっていた。ジンセンは、柴田承二先生を中心とした薬学部での研究が主であったので、本ミーティングでも薬学系の先生の話が前半の中心となった。

田中先生は、ジンセンとその関連物質についての総説を述べられた。ジンセンの他にも、西洋人参や三七人参などの種類があり、それらの効果の違いについて説明された。

奥山先生は、皮膚発癌モデルや腎癌、大腸癌モデルによるジンセンの発癌予防効果を示されたが、すべてのジンセンの種類で抑制がみられるのではないことも示され、ジンセンのどの成分が発癌予防の有効成分なのかは、これからの検討課題であろうことが指摘された。

市原先生は、ラット中期発癌試験や肝イニシエーション法による紅参の発癌予防効果をのデータを示された。紅参による有意な肝発癌抑制効果は示されなかったが、この検討では、投与量の詳細な検討が行われ、適切な投与量は思ったより

少量であり、Uカーブを描いている傾向があるように見られた。人での投与試験を念頭に入れた動物実験であり、臨床試験を行う前には、このような試験は重要であろうと思われた。

安川先生は、ジンセンの成分の一つであるアセチレン類にTPAと同じ様な起炎作用を持ち、発癌プロモーション作用も持つことを示した。このアセチレン類は不安定であり、動物実験では経口投与しにくく、また、他のセリ科の食用植物にも含まれているとの意見もあり、この成績だけで、ジンセンの臨床試験はだめとの話にはならなかったが、発癌予防に用いる物質が粗抽出物である場合、当然のことながら多くの物質が含まれるので、発癌に対して予防作用を持つ物も、促進作用を持つ物も含まれることは可能性があり、それら全体のバランスが重要であろう、しかし、除けるものならばなるべくデメリットな作用を持つ物は除く工夫が必要ではないかとの意見が出た。

西野先生は、C3H/Heマウスによる自然発症肝癌モデルに白参、紅参を投与し



ミーティング会場の風景

た成績を提示された。白参、紅参ともに発癌を抑制する傾向があり、紅参では有意差を持って発生率の抑制効果が認められたことを報告された。

Yun先生は、韓国における症例対照研究とコホート研究の成績を示された。症例対照研究でもコホート研究でも、多くの臓器の癌の発生をジンセンが予防している可能性を示す成績を発表された。年に数回だけしかジンセンを摂取していない人でも発癌予防効果があるとの成績を出されたが、その点については何か特別なメカニズムがあるのではないかとコメントされた。ただ、毎日摂取する人でも、発癌率の抑制効果は見られているため、毎日投与する臨床研究を行うことには問題ないであろうとの結論になった。

今井先生は、今年開始する予定のC型肝炎ウイルス関連慢性肝炎、肝硬変患者

に対するジンセンによる発癌予防臨床試験のプルトコールを紹介された。この研究は多施設で行われ、プラシーボを用いる二重盲検無作為割付臨床試験であり、私を含めた多くの共同研究者により企画されているものである。西野先生と市原先生の研究は、この臨床試験を念頭に入れて行われた研究であり、ジンセンによる発癌促進効果や副作用はなく、紅参で発癌予防効果を認め、倫理モニタリング委員会の設置も行われ、今年の夏頃には始められるものと考えている。一つの発癌予防候補物質について幅広い分野の研究者が、臨床試験の実施のために集まることは、本ミーティングの目的でもあるが、今後、このような取り組みがさらに広がる



ミーティングが終了した後の、恒例の玄関先での参加者記念撮影

ることを期待したい。

今回のミーティングでの対象物質は、これまでのエイコサノイド (DHA や NSAIDs)、食物繊維などとは異なり、癌予防物質としてあまり注目されていなかった物質だと思われるが、これらも臨床試験に向かって進みつつある時期であり、各分野の先生方の意見をまとめて聞くことのできた本ミーティングは、臨床試験を行いつつある先生方にとってタイムリーであったと思われる。

来年も、このミーティングを続けたいが、次回のテーマとして、運動、肥満、栄養について生活習慣変容を中心とした癌予防のミーティングを行おうとの意見があり、その方向で検討する事になった。参加希望や問い合わせは、大阪府立成人病センター研究所第10部石川秀樹 (tel: 06-6972-1181, fax: 06-6981-3000, E-mail: cancer@gol.com) までお願いいたします。

【クルクミン】 座長：徳留信寛

「クルクミン」の代謝活性体「テトラヒドロクルクミン」とがん予防

クルクミンによるNO誘発腫瘍の抑制
スリランカにおける口腔癌の化学予防

大澤 俊彦 名古屋大学農学部
徳田 春邦 京都府立医科大学
千葉 逸朗 北海道大学歯学部

【ニンニク】 座長：西野輔翼

ニンニクの化学とがん予防効果

ニンニクに含まれる水溶性有機化合物による肝発癌抑制

ニンニクによる進行癌患者のQOL改善のための臨床試験

住吉 博道 湧永製薬株式会社
福島 昭治 大阪市立大学医学部
石川 秀樹 大阪府立成人病センター

【癌予防のトピックス】 座長：河田純男

肝細胞癌発生・再発予防の臨床試験

世界におけるジンセン研究の現状

神野 健二 国立病院四国がんセンター
田中 治 広島大学

【ジンセン I】 座長：若林敬二

人參方剤のがん予防

紅參の肝発癌修飾作用の検討

人參成分アセチレン類の起炎並びにプロモーション作用

奥山 徹 明治薬科大学
市原 敏夫 大阪市立大学医学部
安川 憲 日本大学薬学部

【ジンセン II】 座長：渡邊能行

薬用人參による動物発がん抑制

高麗人參による癌予防

ジンセンによる肝癌予防臨床試験

西野 輔翼 京都府立医科大学
Taik-Koo Yun Korea Cancer Center Hospital
今井 康陽 市立池田病院内科

「がん予防」の啓発について 一般市民を対象として

小林 博

(助札幌がんセミナー理事長)



編集担当責任の垣添忠生博士から一般市民を対象にした拙著、「がんの予防新版」(岩波新書、平成11年2月刊)を紹介するようにとのお勧めをいただいた。

著者はがん研究者がいい研究をするだけでなく、その研究成果を一般市民に還元してこそ初めて市民の幸せにつながる。その内容を紹介するのに躊躇するものではない。

ただ、予防研究会のニュースレターは専門家同士の情報交換の場でもあるので、市民に向けて何を書いたかを縷々申し述べるのも気が引ける。そこで以下に拙著の目次の項目とその骨子を紹介することにします。

もし興味のあるところは直接お目とおしいただき、コメントとともに意見交換の機会が与えられればと念じている。

I がんとは?

第1章の「がんとは」ではがんを憎いもの、撲滅しなければならないものと捉えることへの疑問から書き始め、次ががん細胞が出来上がるまでの遺伝子レベルの変化をがん予防の立場から考えてみた。

II がん予防の基本

第2章の「がん予防の基本」ではがん解決の目標をどこにおくべきかについての私見をのべた。とかく予防効果はいつまでも「がんにならない」、「がんで死なない」を目標に努力してきたが、がんになるにしてもむしろ「いつなるか」、「何時死ぬか」、つまりがんの発症をどれだけ遅らすことが出来るかということのほうが現実的な目標としてより適しているのではないかについて述べている。

また「生活習慣病」の言葉が登場してきた経緯を説明し、これががん以外の生活習慣にかかわる疾患との関係についても意見を述べている。がんの化学予防の現状についても割とくわしく説明し、また2次予防の現状についても検診効果・費用効果の観点からその賛否について紹介している。

III がんにならないための食生活

「がんにならないための食生活」では最近刊行された予防の14ヶ条の紹介から始まり、リスクを下げるものの代表としての果物、野菜、カロリー制限、身体運動の効果の根拠について、また、リスクを下げる上げるものの代表として脂肪の取り過ぎ、食べ過ぎ・食べあわせ、アルコールの功罪について、肩のこらない言葉で書いている。

IV がんにならないための生活習慣

——食生活以外のこと——

第4章の「がんにならないための生活習慣」では食生活以外のこと、たとえばタバコ、排気ガス、環境ホルモンの発がん性について述べている。とくに環境ホルモンの発がん性についての世の中の過剰反応に冷静さを求めている。またストレスもがんになることの根拠について、またその解消法についても書いている。

V 増えるがんが減るがん

第5章の「増えるがんが減るがん」ではおもな臓器側の立場から、乳がん、肺がん、大腸がん、膵がん、前立腺がんなど増えつつあるものと、胃がん、子宮がん、肝がんなど減りつつあるものについて、その増減の根拠について要訳している。

VI がんの遺伝素因など

——予防効果を左右する——

第6章の「遺伝素因など」では遺伝す

るがんとして知られているもののほか、ある種の発がん物質に対する感受性の遺伝についてくわしくのべた。

とくにがんの予防の実践に当たって、自分のがんに対する遺伝リスクを事前に知ることの重要性を強調している。遺伝と環境のバランスについて、また小児がん、がんの遺伝相談などについても相当のページを使っている。免疫予防と化学予防の関連についても述べている。

VII がんにならないための自己責任

第7章の「がんにならないための自己責任」ではがんの予防は所詮、各人の自己責任があってはじめて出来あがることについて、長い医学の歴史からの教えを含めて書いている。釈迦に説法の「がん予防」と「健康教育」では意味がないのであって、どうしたらよいかの悩みについても述べている。

VIII 加齢とがん

第8章の「加齢とがん」では年をとることががんの大きな原因になっていることの根拠を述べている。それでは自分たちのがん予防に、実際にできることは何なのかということをも身近な問題としていろいろ据えている。

以上の全体として「がん予防」はいまや架空の世界の問題ではないということ、また仮にその効果に限界があるとしても具体的な数字としても表せる効果があるということも述べている。

しかもその効果はがんに対してだけでなく広く生活習慣病といわれる多くの疾患の予防に役に立つこと、しかもこれは要介護障害数の減少にも役立つであろうことを強調している。

いずれも最近の学問の進歩と人間の知恵に裏付けられたことを評価している。ご批判をいただければ幸いである。

お願い

一般会費（年会費5,000円）未納の方は同封の郵便振替用紙にてお支払い方宜しくお願い申し上げます。退会希望の方はご一方向お願い申し上げます。

賛助会員を募集しております。賛助会費は年間10万円ですが、賛助会員は個人会員3名分の年会費が免除されます。

禁煙指導全国研究会

テーマ

日本の禁煙指導の理論と実践—禁煙指導の成果をあげるために—

日時

平成11年5月14日(金)・15日(土)

会場

電気文化会館・イベントホール（5階）
名古屋市中区栄2丁目2番5号（TEL/052-204-1133）

14日(金)

基調講演 14:00~14:40
生活習慣病対策としての喫煙対策
富永 祐民（愛知県がんセンター研究所長）

特別講演Ⅰ 14:40~15:40
わが国のたばこ対策の現状と展望
大島 明（大阪府立成人病センター調査部長）

特別講演Ⅱ 15:50~16:50
禁煙指導の心得
高橋 裕子（大和高田市立病院医長）

特別報告 16:50~17:30
厚生省がん研究助成金中村班報告
中村 正和（大阪がん予防検診センター課長）

15日(金)

特別講演Ⅲ 9:30~10:30
アメリカにおける禁煙指導—母子保健の立場から—
小田 清一（厚生省母子保健課長）

一般演題発表 10:30~12:30
15~20題 予定

シンポジウム

日本の禁煙指導法を考える—よりよいプログラムを求めて—

1. 5日間禁煙法の実践と評価（東京衛生病院）
2. スモークバスター禁煙法の実践と評価（大阪がん予防検診センター）
3. 自己観察方式禁煙法の実践と評価（ライフプランニングセンター）
4. インターネット禁煙法の実践と評価（大和高田市立病院）
5. ニコレット禁煙法（禁煙外来）の実践と評価（JR東京総合病院）
6. 義理人情禁煙法（アドバイザー方式）の実践と評価（愛知県肺癌対策協会）

特別発言 林 高春（東京衛生病院名誉院長）

癌化学予防国際会議に 出席して

石川秀樹

(大阪府立成人病センター研究所第10部)

1998年11月13日-14日、ニューヨークにて第3回癌化学予防国際会議 (International Society of Cancer Chemoprevention) が、Strang International Cancer Prevention Conference と合同開催された。昨年はスイスのSt. Gallenにて開催され、日本からは、札幌癌セミナーの小林博先生はじめ10人近くの日本人が参加し発表したが、今回は日本からの参加者は私たちのグループのみで少し寂しい感じがした。しかし、韓国のT.K. Yun先生やI.P. Lee先生、米国のB.S. Reddy先生、C.W. Boone先生、M. Lipkin先生など癌化学予防の会議でおなじみの先生方はほとんど参加されており、私自身はあまり寂しい思いをしなくてすんだ。

この会議はStrang International Cancer Prevention Conference との合同開催となっていたが、国際会議よりはStrang International Cancer Prevention Conferenceの方が主体で、米国の国内会議に出席しているような感じであった。参加者も名簿の84人中日本から2名、韓国から2名、中国から1名、その他スイスなど欧州から8名と、ほとんどが米国人の会議であった。会議は2日間であり、ニューヨークのCornell University Medical Collegeの講堂で行われた。

本会議で大きく取り上げられていたものは、遺伝子操作マウスを用いた発癌予防物質開発の検討、COX2 inhibitorの検討、タモキシフェンによる乳癌予防、カルシウムによる大腸癌予防の4つであった。

1) 遺伝子操作マウスを用いた発癌予防の検討

今回発表された遺伝子操作マウスは、ほとんどがAPC遺伝子ノックアウトマウスであったが、それ以外にも、Msh2やMsh3など修復遺伝子変異を持ったマウスも紹介された。

今回の動物実験を用いた発癌予防研究の発表では、何かの予防候補物質を投与して、腫瘍の発生が増えた、減った、との成績だけを出すのではなく、発癌予防機序の仮説を考え、いろいろな生物学的指標をあわせて測定し、それらの成績をあわせて示していることが興味深かつ



カルシウムと大腸癌の臨床試験の成績を示した後で討論中の演者達

た。生物学的指標としては、細胞増殖の評価だけではなく、アポトーシスの評価としてbaxやbcl-2など、細胞の分化の程度として粘液性状などが用いられていた。

発癌予防候補物質として、これまでの研究でよく用いられてきたカルシウム、ビタミンD、スリダク、小麦ふすま等の他に、イノシトール、ブチレート、クルクミンやCOX2選択的阻害剤などが示されていた。これらの物質は、日本でも最近注目を集めている物質であり、研究の方向が同じであると感じるとともに、大体予想できるような研究であった。

もっと奇抜な物質が登場するかと思いましたが、そのような物質は登場しなかった。

2) COX2 inhibitorの検討

発癌をさせるために遺伝子操作を行ったマウスだけではなく、COX1やCOX2を欠損させたマウスを用いた実験も報告された。COXと発癌の関連の研究では大腸癌が有名であるが、DMBAをイニシエーターにし、TPAをプロモーターにした皮膚発癌モデルをCOX1やCOX2の欠損マウスに当てはめた検討も報告された。この皮膚癌モデルでは、COX2欠損マウスだけでなく、COX1欠損マウスでも同程度の皮膚発癌抑制効果があり、さらにPGF2 α を加えると、COX2欠損マウスでは皮膚発癌が増加するにも関わらず、COX1欠損マウスでは皮膚発癌の増加が見られず、COX2だけを注目すればよいとは言えないことが示された。

しかし、頭頸部癌でCOX2の発現が見

られるとの報告や、肺転移モデルにおいて、COX2選択的阻害剤が肺の転移を抑制すること、COX2選択的阻害剤には血管新生の抑制効果があることなどが示され、COX2及びその阻害剤は、これからも発癌予防物質の候補の一つとして、注目されるであろうと感じた。

家族性大腸腺腫症患者に対して、COX2選択的阻害剤を用いた臨床的評価が現在行われている、と発表があったが、その成績や進捗状況は示されなかった。この成績は大変興味深く楽しみである。

3) タモキシフェンによる乳癌予防

タモキシフェンによる乳癌予防の臨床成績はすでに論文として報告され、情報としての新鮮さはなかったが、良い結果であり、乳癌の予防薬として認められてからそれほど時間が経過してなかったためか、研究成果の報告を担当したM.P. Osborne先生は、上機嫌での講演であった。JNCI 1998; 90: 1371-88で発表されたNational Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) のBreast Cancer Prevention Trial (BCPT; P-1)の成績が、先ず示された。この研究は、乳癌の高危険群女性13,388人を無作為に2群に割り付け、プラシーボを用いた二重盲検法にて5年間介入し、タモキシフェンの乳癌発生予防効果を評価する臨床試験である。結果は、プラシーボ群の乳癌発生率が4.7%であったのに対して、タモキシフェン群では2.6%と半分近くに減少でき、子宮体部癌は有意に発生率は増えたものの、すべて早期で発見され、タモキシフェン



C.W. Boone先生(左)とM. Lipkin先生(右)と筆者(中央)

臨床試験である。この会議がはじめての発表であったようで、わくわくして発表を聞いた。ただし、このニュースレターを書いている時点では、すでに論文発表になっているので (N Engl J Med 1999; 340: 101-7)、詳細はそちらで確認していただければと思う。

非常にきっちりとした臨床試験であり、その成績の持つ意義は高いのは間違いないが、risk ratioは0.85であり、大腸腫瘍の発生率を10%程度しか減少できなかったのは、私にとって少し残念であった。もっと強力に腫瘍発生を抑制してほしいと思ったが、この程度ぐらいがもっともらしく、また安全なのだろうとも感じた。

5) 欧州とアジアの癌予防研究の現状

欧州とアジアの癌予防研究の現状が、それぞれ1名ずつの演者により紹介された。欧州の報告では、各種の規模の臨床試験が報告された。胃癌に対するヘリコバクタ・ピロリの除菌の研究や、有名な肺癌に対するATBC studyなどを紹介するとともに、大腸癌に対する比較的小規模な臨床試験が数多く紹介された。

アジアについては、韓国のT.K. Yun先生が報告された。中国での大規模な臨床試験を報告すると共に、韓国における薬用人参の症例対照研究やコホート研究の成績を示されたが、日本についても、かなりの時間を割いて報告していただいた。日本の研究として、いくつかの進行中の臨床試験を紹介されるとともに、日本の研究のトピックスとして、お茶の研究状況を詳しく報告された。

昨年以上に臨床試験の発表が中心になる会議であった。これからは、ますます無作為割付による臨床試験が重要になることは間違いないだろうが、日本では小規模であってもきめの細かい臨床試験を企画したり、日本人に適した予防法を考えるなど、独自性をもった研究を考えなくてはいけないと思われた。

対ガン協会にのぞむ — 1次予防にも力点を —

小林 博

(勸札幌がんセミナー理事長)

がん検診(二次予防)の歯ごたえは、がんにならないための一次予防にくらべ

群で子宮体部癌で死亡した者がいなかったことより、多少の副作用を考えても、タモキシフェンの投与は乳癌予防に有用であると結論していた。

その他、イタリアや英国等で行われたタモキシフェンによる乳癌予防臨床試験の報告を示していたが、これらの2,000人から5,000人の臨床試験を、very small trialと称して紹介し、1万人以上の大規模な臨床試験の成績が重要であると述べていたのが印象的であった。私たちの行っている数百人程度の臨床試験などは、相手にしてもらえないのではないかと思わず心配になった。

さらに骨粗鬆症の予防薬として承認を得ているraloxifeneによる二重盲検臨床試験の成績が紹介された。selective estrogen receptor modulatorであるraloxifeneは、乳癌だけではなく子宮体部癌の発生も抑制したことが示された。

その成績を受けてNSABP-STAR (P-2) trialが計画されている。この試験は、23,000人の乳癌高危険群女性を対象に、2群に割り付け、1群にタモキシフェンを、他の1群にラロキシフェンを投与する方法であり、5年間の介入を計画しているとのことである。

4) カルシウムによる大腸癌予防

カルシウムと大腸癌については、かなりの時間を割いて多くの発表がされた。疫学的成績、動物実験によるカルシウムの発癌予防効果の評価、大腸粘膜の細胞増殖能を生物学的指標とした前臨床試験の成績などが順に提示され、最後に、J.A. Baron先生がCalcium Polyp Prevention Studyの成績を紹介された。この臨床試験は903人の大腸腺腫既往者に対し、無作為割付二重盲検法にて炭酸カルシウムによる大腸腫瘍発生予防効果を評価する