

NEWS LETTER

No.2 Dec.
1994

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

第一回対肺癌戦略会議を終えて

末舛 恵一
(国立がんセンター 名誉総長)

本年9月17日に東京の浜離宮朝日ホールにて第一回の対肺癌戦略会議を開催したので報告する。この会議は厚生省癌助成金の研究班で癌予防担当の小川班と、肺癌検診担当の金子班の共催、日本対ガン協会、朝日新聞、日本肺癌学会集団検診委員会、胸部CT検診研究会の後援で行われ、肺癌の予防、診断治療にかかわる各部門からの報告の後に全員での討論が行われた。出席者約200名の半数は医師であったが残りはその他の医療関係者あるいは一般市民であった。

前半の基調講演の第一部では、肺癌の疫学、禁煙、防煙活動の現状と予測される効果、第二部では肺癌検診の現状とCTなどの新しい技術の導入、第三部では治療および化学予防の現状、検診の費用効果分析などが行われた。ついで、厚生省老人保健福祉局島秀治氏の特別発言があり全員でのパネルディスカッションに移った。

具体的には、禁煙、防煙活動の重要性とその立ち遅れが改めて確認された。また禁煙を中心とした予防活動は健康問題だけでなく広く国民生活、国の経済の動向までかかわりがあって、経済面、社会面、更に小中学生を含めた教育の面からの問題にまで検討をくわえていかなければならない。

検診については通常の間接X線撮影の限界が示され、CTによる検診の有効性

とそれによる検診の実施が提案された。またCTや細胞診の自動化などの新たな武器を第一線に配備するための方法や、検診の有効性や評価の仕方についての議論がなされた。

治療の面からは画像診断、外科、内科、放射線治療等の集学的治療の重要性が明らかにされ、化学予防の研究紹介も行われた。

今回は時間的な制約もあり、各部門での現状を知る程度にとどまったが、今後さらに内部での検討と交流を深め、最も有効な戦略を模索していく必要があると感じられた。

がん予防との関わり

垣添 忠生
(国立がんセンター中央病院長)

私は1972年頃、臨床の第一線で膀胱がんが多大な関心を抱きながら泌尿器科診療に当たっていた。表在性の移行上皮がんが、取っても取っても異所性再発を繰り返すことがぐちゃぐちゃでならなかった。この問題を解決するには基礎研究をやらなくともならないと考えていた矢先、ふとしたきっかけで国立がんセンター研究所の、当時生化学部長だった杉村隆先生を紹介していただいた。よりもよって恐ろしい人のところにたどりついたものである。

N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BHBN) を飲料水に混ぜてラットに投与すると、ヒトの表在性膀胱がんにそっくりのがんを発生させられる事実を知っ



て、この発がん研究にのめり込んでいった。ラットを解剖して膀胱を摘出し、割を入れると膀胱がんはできていたが小さく収縮した膀胱をスライドに納めると、マクロレンズを使うことも知らなかったもので、ブルーの美しい背景の中央に小さな膀胱がクチャクチャになって無惨に写っていた。素人の悲しさである。杉村先生いわく“何だ、この柿の種みたいなのは？” こういう時の杉村先生の憎たらしさは無類である。

一面識もなかった名市大の伊東信行先生に電話をしてアポイントメントをいただき名古屋に出かけた。ここでも私のスライドは笑いの渦に巻き込まれてしまった。しかし、伊東先生から膀胱頸部を糸で結紮した上でホルマリンを膀胱内に注入して膨らませて固定した上で切断すると桜貝のように美しい標本ができ、それをスライドにマクロレンズで一杯一杯に撮影する技術を教わった。

当然、仕事は膀胱発がん抑制に向かい、 β -glucuronidase の inhibitor である

saccharo-dilactoneを投与する長期実験を行ったが何の効果もなかった。梅沢浜夫先生からいただいた leupeptin を投与したら、予期に反して膀胱がんの顕著な促進を認めた。自然は一筋縄ではいかないと思った。

ある理由から無アルブミン・ラットはBHBN投与による膀胱がんの発生が少ないことが期待され実験したところ、これまた思いもかけないようなドラマチックな膀胱がん促進現象を認めた。病院の仕事を始める前の早朝と、仕事が終わった夜に動物舎を廻ってラットと対話していると、どうも無アルブミン・ラットの尾が血で汚れていることに気付いた。BHBN投与を開始してわずか10週目頃である。しかもその程度が日毎に強くなり、ある夜、私の眼前でラットが激しい血尿を排出した。“間違いない。”ここで発がん抑制を期待していた頭を切りかえて急遽実験を切り上げ、一斉にsacrificeすると、無アルブミン・ラットの膀胱内にはこれまで見たことも無い巨大な膀胱がんがほぼ100%発生していた。実験とはこんなに面白いものかと感動した記憶がある。

そのうち単離ラット膀胱上皮のConcanavalin Aによる凝集性を指標とした膀胱発がん物質、発がん抑制物質の短期スクリーニング法を開発した。この方法のおかげで仕事は加速した。イソロイシンやロイシンといった必須アミノ酸の膀胱発がん促進作用を見出した。昔ロイペプチンが発がん促進作用を示したのは尿中のロイシル・ロイシンが原因であることも分かった。高蛋白食が膀胱発がんを促進し、高脂肪食は何の作用も示さないことも知った。面白かった。

Difluoromethylornithine (DFMO)の膀胱発がん抑制作用、しかもそのdosedependencyも明らかにでき、ヒトの膀胱がんの異所性再発抑制実験計画をたて、メレル・ダウ社と交渉した。しかし、DFMOの毒性の点から、会社はDFMOの供与を拒絶してきた。徐放化して尿中に浮ぶ基剤にDFMOを入れて膀胱内に挿入する計画もたてたが結局挫折した。

伊東信行先生のグループからall-trans retinoic acidの明瞭な膀胱発がん抑制作用の報告がなされたので、これを同意を得た少数の膀胱患者に投与してみた。しかし、皮膚、粘膜に対する毒性が強く諦めざるをえなかった。こうした経験を通じ

て、単に膀胱がんにとどまらず発がん抑制実験全般に強い興味を覚え、その手の論文は今も興味深く目を通している。発がんの分子機構が次々と明らかにされ、発がん抑制もより論理的なアプローチが可能となった。当然がん予防は時代のキーワードの一つとなり、いよいよその重要性が認識されつつある。

動物実験のデータに基づき、毒性、効果、対象臓器を見極め、ステップを踏んで科学的に仮説を顕証していかないと、がん予防も危険な落穴にはまり込む可能性がある。昔の自らの経験の反省を生かしながら、地道な研究を進めたいものと願っている。

アジアにおけるがん予防と早期発見についての会議

田村 浩一
(北海道対がん協会検診センター所長)

1994年10月24、25、26日の3日間、台北市においてCancer Prevention and Early Detection in Asia: A Call to Actionというがん予防に関する国際会議が開かれた。

この会議は台湾のKoo Foundation Sun Yat-Sen Cancer Centerと米国のDuke大学Duke Comprehensive Cancer Centerの合同企画で準備され、アジア各国だけでなく、広く米国、英国、カナダ、オーストラリアなどからの参加がみられている。

会長はW. F. Rosse博士(Duke大学)、世話をされたのはA. T. Hung博士、J-L. Sung博士(ともにSun Yat-Sen Cancer Center)である。

会議の内容はがんの1次予防、2次予防と広範に亘り、B. S. Blumberg博士(英国)の基調講演“Hepatitis B Virus and Primary Cancer of the Liver”やP. Greenwald博士(米国)の概説講演“Cancer Prevention and Control”などが注目された。

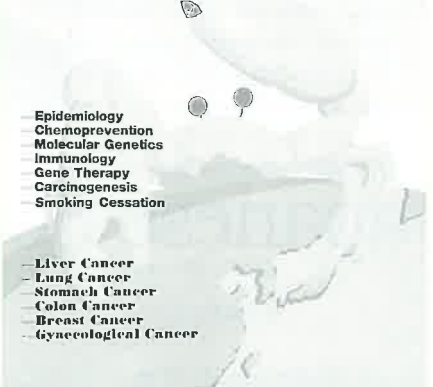
日本からは、西岡久寿彌博士(肝がんの予防)、木戸長一郎博士(乳がん検診)、田村浩一博士(胃がん検診)の3人が招請を受け講演を行っている。

台湾はじめアジア諸国の現状ではがん予防として喫煙対策とウイルス肝炎対策が緊急の関心事でこれらについての分科会ももたれた。

会期を通して約2百数十名の参加があったが極めて活発な討議が行われ、とくにR. Peto博士(英国)が香港からの参加

CANCER PREVENTION AND EARLY DETECTION IN ASIA:

A CALL TO ACTION



者らと共に熱心に喫煙問題について発言していたのが印象に残った。

次回開催については、とくに決められたようではないが、台湾の大学関係、行政当局の積極的な姿勢がうかがわれた。

日本におけるがん予防戦略

西野 輔翼
(国立がんセンター研究所がん予防研究部長)

今、日本でがんの化学予防に大きな期待が寄せられている。がん予防はこれまでも積極的な取り組みがなされ、全国的に推進されてきたことであり、何も目新しいことではない。特に日本では、早期発見・早期治療や、発がん物質の排除に力が注がれ、成果をあげてきたことは周知の通りである。しかし、これらは「守り」のがん予防である。確かに、守りのがん予防も重要であるが最近になって、それのみでは十分ではないと考えられるようになりさらに積極的な「攻め」のがん予防への感心が高まってきたのである。この背景には、明らかにがんのハイリスクグループ(表1)が存在し、その確定が可能になってきたことがある。そのような確定されたハイリスクグループに対して、何らかの対応をする必要があるが、このような場合「攻め」の予防が戦略として適切であると考えられ始めている。そして、その方法の一つとして、がんの化学予防がクローズアップされるに到ったわけである。

がんの化学予防とは、外来の化合物を

NEWS LETTER

投与することによって発がんを抑制することである。したがって、本来、薬剤的な特性を持っていることに注意する必要がある。

ところで、このような方法が開発可能であると考えられている根拠は、例えば、緑黄色野菜や果物を多く摂取することによって、肺などの発がんが減少することを示した疫学的研究結果が報告されていることにある。すなわち、緑黄色野菜や果物には発がんを抑制する化合物が含まれているものと考えられ、その化合物をつきとめれば、ハイリスクグループの人々へ積極的に投与することが可能となり、がんのリスクを低減させることができるはずであると考えられているのである。この様な状況化で、今後、日本において、がんの化学予防が積極的に展開されるものと予測される。また、一つの私見であるが、日本においてはこのようながんの化学予防物質を、予防的治療薬として開発することから始めるのが適切であろうと考えている。というのは、たとえ食品由来の化合物であっても、単一成分を取り出して長期投与する場合には薬剤として取り扱うのが適切であると考えられるからである。さて、治療薬とい

う分類で開発する場合にはこれまで培われてきた臨床医や製薬企業のノウハウをすべて利用できるというメリットもある。(もちろん、用量や投与期間の設定に関しては明らかにこれまでの制がん剤とは異なる為、独自のガイドラインが必要となるのは当然である。)

なお、この様な予防的治療薬の開発を行う場合、プラセボを置く方法は日本の社会にはなじまない。そこで、原則的にはポジティブコントロールを置いた比較試験の形で実施するのが適切であろう。(ポジティブコントロールとしては、対象が肺、肝、口腔、食道、子宮頸部などの場合、 β -カロテン6mg・ α -トコフェロール20mg・ビタミンC500mg/日が一般的に受け入れられやすいのではないかと考えている。その他の対象の場合、ポジティブコントロールはケースバイケースで考える必要がある。たとえば、大腸の場合、乳酸菌製品、食物繊維製品、あるいはカルシウム製品のいずれかを用いるというような選択が可能であろう。)

また、ハイリスクグループを対象とした臨床介入試験の場合、一般健常人を対象とする場合より、対象人数が少ないのが普通である。限られた予算内で、デー

タを得る場合、この点は大きなメリットとなる。

ところで、表1に示したようなハイリスクグループのみではなく、新しいbiomarkersを用いたハイリスクグループも対象として取り上げることが今後可能になると考えられる。(予防効果を判定するためのintermediate endpoint biomarkersの探索が現在重点的にすすめられており、その成果はハイリスクグループの選別にも応用できる。)したがって、ハイリスクグループに対するがん予防の研究はますます加速度を増すであろうと予測される。

いずれにしても、がん予防の臨床介入試験が日本の社会になじむ形で進展する

表1. 発がんのハイリスクグループ

Colon aberrant crypts
Colon polyps
Gastric metaplasia
Gastric Helicobacter pylori-induced lesions
Esophageal hypo-staining lesions
Oral leukoplakia
Brochial metaplasia
Cervical dysplasia
Bladder papillomas
Mammary hyper-cell proliferation lesions
Dysplastic nevi



1994年3月 ハワイにおける「がん予防シンポジウム」で、Dr. Adamsonを交えての記念撮影

ことを期待したい。この分野で日本が世界へ貢献してきたのは、これまでは基礎的データの提供という面が主であったが、今後はヒトでの実用化に関するデータも提供できるように努力すべきである。折しも米国NCIが効率的ながん予防法の開発を必死に模索しはじめている時期であり、彼等の日本への期待も大きい。その期待に応えられるだけの基礎はできており、日本独自のやり方で世界への貢献が可能であると確信している。

疫学的介入試験を実際に始めてみて

石川 秀樹

(大阪府立成人病センター 研究所10部)

大阪府立成人病センターでは、平成5年6月より大腸癌の一次予防のための開発研究として、疫学的介入試験を開始しております。開始後1年が経過し、エントリー数も100人を越えるところまでやっとなどり着くことができました。

私は諸先輩からご忠告を頂きながら、半ば手探りで介入試験を始めた者ですが、私たちの介入試験をご紹介してこれから介入試験を始めようとする方にとっての事例としてご参考にして頂けるように、とのお勧めをうけてこの文を書きました。多くの御先輩諸氏からご批判を頂きますことも期待しております。

通常、介入試験ではいくつかの種類の治療法とコントロールを組み合わせて研究が行われています。結果の解析を行うときに簡潔になるように、またうがった見方をすれば有意差が出すやいように、コントロールには未治療やプラシーボが採用されることが多いと思います。しかし、実際に自分が未治療やプラシーボの群に入ったことがわかった場合に、研究の参加を継続する方がおられるでしょうか？このような計画の立案者は、なにもしないことと新しい治療とどちらが有用なのかかわからないのだから倫理的に問題はない、と言うでしょうが、研究に参加しようと考えている方は何なりかの積極的治療を期待して参加していますので、その期待に背くこと自体が良くないのではないかと思うのです。

そこで次のような方法を考えました。いくつかの予防法を採用し、各期間毎(例えば1週間毎)にランダムに選択された予防法について募集を行います。募集

時には、“癌の予防法にはこのような種類の予防法が考えられていますが、どの方法が最も良いかは不明です。今日は本研究の中で××の方法についての参加募集を行っています。××の方法での研究に参加されますか？”と説明します。この予防法の内容を考えるとときに重要なことは、研究者自身が仮に高危険群症例であり、何かの予防法を行いたいと思ったときに、どの方法でもいいから参加したいと思えるような方法を考えることだと思えます。

我々の研究では、大腸癌の一次予防のため、十分な食事指導を行う群と、食事指導の上に小麦ふすまビスケットを投与する群の2群を作りました。私自身が、“食事を十分に注意するだけで大腸癌が防げるのならこれが一番よい方法だと思うけれど、小麦ふすまビスケットぐらいなら食べるのにそれほど負担にもならないから、そちらが当たればそれでも良いな”と思いましたので、患者に説明する時も、とても気分が楽に説明できます。

採用した方法が適切な内容であったかどうかを知るためには、参加募集時の拒否者の割合、参加時に指定した方法の変更を希望した患者の割合、参加後の脱落者の割合が指標になると思います。拒否者、脱落者が各群でほぼ同率であり、方法の変更を希望した割合が低ければよい計画であったといえると思います。我々の研究では、参加時の拒否者は各群とも10%以下、参加後の脱落例、方法の変更希望者は各群とも1人もいませんでした。

この方法では、各群すべてにある程度の効果があった場合は有意差が出ない、また差が出てどちらの影響によるものなのかわからないという重大な欠点があります。しかし、明らかに差が出ると考えられる研究や、プラシーボを用いた研究には患者はついて来ませんので、このような欠点を持った研究でも幾種類も根気よく行い、最終的な答えを出していかなくてはならないのだろうと考えています。

第2回日本がん予防研究会開催のお知らせ

第2回日本がん予防研究会(会長 阿部 薫 国立がんセンター総長)は平成7年8月3日(木)、4日(金)、東京築地の国立がんセンターを中心に行うことになりました。諸般の事情により当初の予定より1週間繰り下げになりましたのでご承知おき下さい。

日本がん予防研究会会則

第I章 総則

第1条 本会は日本がん予防研究会 (Japanese Society for Cancer Prevention) と称する。

第2条 本会事務局は札幌市中央区大通西6北海道医師会館内におく。

第II章 目的および事業

第3条 本会は、がんの予防 (cancer prevention) ならびにその関連領域に関する研究の発展を目的とする。

第4条 本会は前条の目的を達成するため次の事業を行う。

- (1) 学術集会の開催
- (2) がん予防に関する知見の普及と国際的交流
- (3) その他本会の目的達成に必要な事業

第III章 会員

第5条 本会の会員は正会員ならびに賛助会員とし、会員は本会の目的達成に協力するものとする。

第6条 本会に入会を希望するものは氏名、住所、所属を明記し本会事務局に申し込むものとする。

第7条 会員は毎年会費を支払うものとする。

第8条 会員が退会または移動する場合には事務局に通知するものとする。

第9条 本会のために、多大な貢献をなしたものの(外国人を含む)は世話人会の決議により名誉会員に推薦できる。

第IV章 役員および役員会

第10条 本会は会員の中から次の役員をおく。

- | | |
|-----|-----|
| 会長 | 1名 |
| 世話人 | 若干名 |
| 監事 | 2名 |

第11条 会長は世話人の推薦により選ばれ、総会の承認を得るものとする。

第12条 会員は総会を主宰する。会長の任期は1年(1月1日～12月31日)とする。

第13条 本会の世話人は会員の互選により決め、本会の業務を分担する。世話人の任期は2年とし、再任を妨げない。

第V章 総会および幹事会

第14条 総会および世話人会を年1回開催する。

第15条 総会の運営に関する細目は会長が世話人会にはかり決定する。

第16条 世話人は次の事項を審議し総会に報告し承認を求める。

1. 会長の推薦
2. 事業および会計報告
3. その他世話人会で必要と認めた事項

第VI章 学術集会

第17条 本会は年1回、総会と同時期に学術集会を開催する。

第18条 会長は世話人の協力を得て、学術集会のプログラム編成、開催予定地、開催時期を決定し、会員に通知する。

第VII章 会計

第19条 本会の経費は会費、賛助会費その他補助金および寄付金をもって充てる。

収支決算は世話人会の承認を得て総会において報告する。

第20条 会費は年額を世話人会で定め総会の承認を得るものとする。

第21条 会計年度は1月1日から12月31日までとする。

第VIII章 付則

第22条 本会会則を変更するには総会出席者の過半数の賛成を要する。

第23条 本会則は平成6年7月28日より施行する。

Chemopreventionに関する 米中日のWorkshop

小林 博
(北大名誉教授)

去る10月27、28、29の3日間、北京市内のあるホテルでChemopreventionに関するワークショップが開かれた。

このワークショップの世話役は、米国NCIのChemoprevention Divisionの顧問のDr. Charles Booneであり、そのDivision HeadのDr. Peter Greenwaldを始め、アメリカからの10数人のほか、合計20～30人のコンパクトな会であった。アメリカからの参加の大部分は中国系の人で、久しぶりの里帰りの人、また始めての中国訪問の人もいた。

このワークショップの意図は既に1982年以降に行われてきたアメリカの中国におけるがんのChemoprevention trialを見直し、今後どのように展開したらよいか、そのために中国側の新たな協力を得たいし、また日本側の協力も得たいということだった。特に日本側からは新しいChemoprevention agentの提供を期待し、これを米国がinitiativeを取って中国でsurveyしたいということのようであった。

残念ながら日本からの参加は、経済的なsupportが一切ないという事もあり、取りあえず筆者一人が代表して参加し、会議の内容を今回本文にて紹介する事になった。

米国の中国における膨大のsurveyは既にDr. Blotを代表とする数多くの論文で示されている。

アメリカはこれから中国で何をしようとしているのだろうか？ 率直に申し上げれば、米国はこれから前立腺がん、乳がんに絞ったChemopreventionを計画しているようである。Tamoxifenに代表される単剤ではなく、いくつかの薬のcombinationを考えている。特に前立腺がんは米国では肺がんを抜いて男性トップの死亡原因になったこともあり、殊更関心が強かった。巷みに米国在住の中国人、日本人、米国白人の前立腺がんの検討でも、中国人の前立腺がんはとくに未分化型のものが多いということもあって、その遺伝的な背景にも興味を持っていた。

Chemopreventionとは別に米国の興味はがんの発生における遺伝的な背景の検索を中国に望んでいるように見受けられた。恐らく大腸がん、乳がん、前立腺がんを主体として遺伝解析をやろうとしているようであった。

Dr. Booneの個人的な興味はComputer

Assisted Image Analysisで、一見正常組織に見られる組織のgenomic instabilityを数量的にキャッチし、これに特定のchemopreventive agentを使ったときどのように変動するかということから、より早期の、より鋭敏な条件下でのChemopreventionの効果判定に興味をもっているようであった。このことはがん予防策のスクリーニングにもおおいに役立つであろう。

周知の通りComputer Assisted Image AnalysisはDNAの含有量、核の形態、細胞比との関係などなど、そのごく初期の遺伝的な変動をコンピュータで数量的にはじきだそうというものである。これは大腸のcrypt assayよりも沢山の情報を、しかも数量的に表現できるということで、cytometry, histometryなどcompucyteという言葉で代表される機械に任せた微細な変化の定量化を狙っている。

さて、中国人は米国からこのようなテストを受けることに抵抗感はないのだろうか？ 中国人は意外に寛容であり、既に10年余り米・中の共同実験が成功裡に進められていることからわかる。

われわれ日本人の感覚からすれば、むしろ中国人の寛容な受け止め方に意外な感じさえ受ける。

問題は学問としてのChemopreventionが真に中国人のためのものであって、し



左から Mrs. and Dr. Greenwald, Ba Danien (巴徳年)、小林 博、Dr. Charles Booneの各氏、北京にて

NEWS LETTER



かも中国人が自主的に行うものであれば、われわれは中国のための協力を惜しむものではない。これが同じアジア

人としての筆者の、中国における Chemoprevention の将来に対する率直な考えである。

Please accept my best wishes for the success of the Japanese Society for Cancer Prevention. The commitment of the Japanese cancer researchers to studies of prevention will have an important impact on the development of this important field. I am particularly pleased that the leadership of the Japanese Society for Cancer Prevention is in such good hands. Again, please accept my congratulations and heartiest wishes for success.

Sincerely yours,

Lee W. Wattenberg, M. D.

Past President

LWW/emk

▲日本がん予防研究会の発足を祝っての外国からの手紙の1文、Wattenberg 博士からのもの

賛助会員参加のお願い

日本がん予防研究会は1994年7月28日からスタートした。P4の会則にあるように1) 学術集会の開催 2) がん予防に関する知見の普及と国際多交流などを主な事業内容としている。そのために必要な経費は会費(年間3,000円)と賛助会費(1口10万円)ほかをもって育てることになっている。会費の納入、賛助会員の勧誘に会員のご理解いただければ幸いである。なお賛助会員は1口につき3名の個人会員の会費が免除されることになっている。不明な点は事務局に問い合わせさせていただきたい。

一般会費納入のお願い

日本がん予防研究会の年会費は3,000円です。NEWS LETTERの発行その他のためにも必要です。つきましては、下記の金額を同封の郵便為替用紙にてご送金下さいます様お願い申し上げます。

記

1994年一般会員年会費 3,000円

1995年一般会員年会費 3,000円

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

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

CANCER CHEMOPREVENTION: Surrogate Endpoint Biomarkers In Short Term Clinical Trials

Conference Agenda

Funded by a Grant from the National Cancer Institute

THE UNIVERSITY OF TEXAS
MD ANDERSON
CANCER CENTER

NCI
CCC

A Comprehensive Cancer Center Designated by the National Cancer Institute

OCTOBER 26 - 29, 1994 - BEIJING, CHINA