

NEWS LETTER

No.28 Jun. 2001

Japanese Society For Cancer Prevention

日本がん予防研究会

日本医師会の禁煙推進活動

櫻井 秀也
(日本医師会常任理事)



はじめに

日本医師会では、1999年にWHOブルントラント事務総長が来日した際に、坪井日本医師会会長、小泉日本医師会副会長、尾身WHO西太平洋地域事務局長を交えて「日本のたばこ対策」について特別座談会を開きました。その座談会の中で、坪井会長は「たばこに関する日本医師会のスタンスは、こ

れを抑止していく、要するに日本の喫煙率を下げるという方向に対して大賛成です。私自身が肺癌を専門とする医師ですので、どうしてもそちらに議論が傾きがちですが、循環器への影響や、特に妊婦とか、子供たちに対する影響については、私も非常に心配しています。」と述べ、さらに「日本の場合には、まことに残念ながら、たばこの問題に関しては後進国といわざるをえない状況にあって、特に受動喫煙に関しては、まったく意に介していないようなところがあります。これは私にとって残念なことだというよりも、国際的に恥ずかしいという感じをもっています。それでは、そう考えているのならば、どうしてあなたはもっと活発に禁煙運動をしなかったかと言われるかもしれません。まったくそのとおりなので、(中略)なかなか私自身が行動を起こせなかったところがあるので、大変お恥ずかしい気がしているわけです。」と、今まで日本医師会が禁煙推進に消極的であったことを率直に反省し、今後は日本医師会としても積極的に禁煙を推進していく方針を明らかにしました。

日本医師会会員の喫煙に関する調査

禁煙運動推進の手始めとして、日本医師会会員の喫煙に関する調査を実施しました。

I. 調査方法

調査対象は、1999年12月に日本医師会会員であった男性医師132,098名、女性医師17,307名から無作為に抽出した男性医師3,000名、女性医師1,500名とし、調査期間は、平成12年2月から6月の5月間であります。

調査票を郵送した4,500名の中には、宛先不明が18名、死亡・入院および外国留学が16名いたため、計34名を対象から除き、4,466名を対象としました。回収率は最終的に87%(3,885名)となりました。

II. 調査結果

(1) 喫煙率

解析対象者全体の喫煙率は、男性27.1%、女性6.8%で、調査当時の一般国民の喫煙率(年齢調整喫煙率 男性51.6%、女性12.3%)より低率でした。

年齢別喫煙率では、男性が30歳代と40歳代、女性が70歳以上で高率でした。

診療科別喫煙率では、男性医師では内科、小児科が低く、特に呼吸器科、循環器科が統計学的に有意に低率でした。一方、女性医師では男性同様呼吸器科、循環器科が低率でしたが、統計学的に有意ではありませんでした。

(2) 医師の喫煙に対する態度

喫煙状況別医師の喫煙に対する態度については、喫煙に対する考えの3項目、すなわち医療機関内の禁煙、医師の喫煙、患者の喫煙については、男女とも「喫煙者」と「非喫煙者」の回

目次

日本医師会の禁煙推進活動(櫻井秀也).....	1
たばこ規制枠組み条約公聴会に参加して(宮崎恭一).....	2
第9回地域がん登録全国協議会総会研究会を終えて(岡本直幸).....	3
Helicobacter pyloriは胃癌のプロモーター(立松正衛).....	4
大腸癌は食物繊維で予防できるのか?(石川秀樹).....	6
神経芽腫マスキングから学んだこと(山本圭子).....	9

答に有意な差が認められました。いずれの項目でも、「喫煙者」は禁煙推進に消極的であり、「非喫煙者」は禁煙推進に積極的であります。

喫煙防止対策の5項目については、「職員を禁煙にしている」「院内全面禁煙」は男女医師とも「非喫煙者」に高率に認められ、また男性医師では「禁煙コーナーの指定」、女性医師では「禁煙タイムの指定」が「喫煙者」に多く、男女医師とも「喫煙者」に「何もしていない」の回答が多くみられました。

患者への禁煙指導の7項目については、「新患には喫煙歴を必ず聞く」「過去1年間に禁煙指導により患者が禁煙した実績がある」が男女医師とも「非喫煙者」に多くみられました。禁煙指導の内容では、「患者に喫煙の危険性を具体的に説明」が、男女医師とも「非喫煙者」に有意に多く、反対に「たばこをやめる助言のみ」は男性医師の「喫煙者」に有意に多く認められました。禁煙指導に障害となる理由として男女医師とも「時間がかかる」を上げる者が多く、特に「非喫煙者」にその理由を上げる率が有意に高く認められました。

(3) 医師喫煙者の特性

今回の調査では、男性医師678名、女性医師87名の「喫煙者」がありました。そのうち男性の67.8%、女性の60.9%が過去に禁煙を考えたことがあり、さらに男性の42.5%、女性の32.2%が真剣に禁煙に取り組んだと回答しています。医師の喫煙者の多くは禁煙を望み、そのうち約半数は真剣に禁煙に取り組んだ経験があることがわかりました。たばこの害を熟知している医師にとっても、禁煙をすることの難しさがあるようです。

今後の日本医師会の取り組み

調査結果から明らかなように、日本医師会会員の喫煙率は、一般国民よりは低いものの、国際的にみて、医師の喫煙率としては、まだまだ高率であります。しかも、喫煙をする医師は、患者さんに対する禁煙推進においても消極的態度をとり易いことが判明しました。従って、医師が率先して禁煙に取り組むことがきわめて重要であると考えます。

本年度より日本医師会は「禁煙推進プロジェクト委員会」を立ち上げ、禁煙推進に関する公開市民講座の開

催、一般住民の禁煙に対する医師会の介入方法や若年者禁煙教育の方法の研究、禁煙啓発パンフレット、ビデオ等の作成・配付、喫煙が関係する疾病発生の因果関係についての疫学調査研究等について検討していきたいと思えます。また、アメリカ医師会と禁煙キャンペーンに関する定期協議会を設置することも考えています。

たばこ規制枠組み条約 公聴会に参加して

宮崎 恭一

「子どもに無煙環境を」推進協議会 東京事務局長
全国禁煙・分煙推進協議会 事務局長
Can Do Harajuku 所長



はじめに

1998年9月に世界保健機関（WHO）執行部は1999年の第52回世界保健会議（WHA）にFCTCを提案し、会議は遅くとも2003年5月までに施行することを決議した。今までの慣例と違い、国連の一機関であるWHOが公衆衛生上の重大なトピックとしてタバコ対策を加盟国191カ国に突きつけた形になった。もし条約が成立すれば世界で初めての、公衆衛生に焦点をあてた条約になる。

2000年10月16日～19日の「たばこ規制枠組み条約」（FCTC = Framework Convention on Tobacco Control）の第1回交渉会議（INB = Intergovernmental Negotiating Body）を前に世界保健機関（WHO）は公聴会を企画した。8月31日までにFCTCに対する提案書を提出した団体がさらに追加して発表する場をもうけたのである。

会議はCICG会議センターの大会議室において12日、13日の2日間午前8時から20時までの予定で開催され、175団体が意見発表を申し出たことになる。当日には164団体になっていた

が、さらに10団体ぐらゐ発表時間にあらわれなかったため両日午後3時30分までに終了した。164の発表団体のうち25団体がタバコ関連企業または農業、小売などの組織を代表していた。枠組み条約は最終的にはWHO加盟国が合意して初めて施行することになるので、この公聴会はいくまでタバコ反対派vs賛成派のディベートとなっている。交渉会議（INB）は加盟国の担当者によって何回かにわたって意見交換がなされる。前後して政策戦略諮問委員会（Policy Strategy Advisory Committee）、科学諮問委員会（Scientific Advisory Committee）がもたれた。

発表者のうちアジアの国々からはタイ、バングラディッシュ、パキスタン、インド、マレーシア、フィリピン、台湾、香港、中国、日本であったが、香港、中国はタバコ関連代表のみである。

タバコは国際的な規模で規制が必要

反タバコ関連者の発表の内容としては、先の「WHO神戸会議」（1999年11月）や「第11回タバコか健康か世界会議」（シカゴ、2000年8月）でも宣言されたように、「未成年の喫煙防止」「タバコ税の値上げ」「タバコ広告の全面禁止」「自動販売機の撤廃と禁止」「受動喫煙対策」「タバコ成分の全面表示と規制」「タバコの非課税制度の廃止」「ニコチン依存者対策」「警告表示を含むラベル規制」「未成年への禁煙教育の充実と資金の確保」「タバコ農家、タバコ国家、タバコ関連企業者への転換対策」「値段の違いによる密輸の対策」などを各国の事情とあわせて強調され、FCTCの充実が訴えられた。

一方、タバコ産業およびタバコ関連団体からの発表は「未成年の喫煙」はよくないが「大人の喫煙」は許されるべきであり、現在の喫煙者に対するサービスも必要との従来の意見を繰り返した。また、特徴としては中国専売公社、フィリップ・モリス社、JTに対して諮問委員から「あなたがたはタバコが健康に害があるということを認めるのか」という質問がなされたが、「タバコの害は認める」との発言をしていた。「具体的にはどのような病気か」という質問には「肺がん、肺気腫、心臓病など」とはっきり答えた。受動喫煙に関しては意見を濁していたが、害を認めた上で現存維持を各国代表に納得させようというのが意

第9回地域がん登録全国協議会 総会研究会を終えて

岡本 直幸

(神奈川県立がんセンター臨床研究所、疫学)



第9回地域がん登録全国協議会の総会研究会を、平成12年9月14日に横浜市において開催いたし、前日の実務者研究会と併せて無事終了することができました。関係各位にお礼申し上げます。

本会では「生活環境モニタリングとしての地域がん登録の役割」を主題に開催し、シンポジウムでは水質汚染（中平浩人氏、新潟大学）、電磁場（兜 真徳氏、国立環境研）、放射線（久住静代氏、放射線影響協会）、大気汚染（祖父江友孝氏、国立がんセンター）、ダイオキシン（山口直人氏、国立がんセンター）の健康影響に関するモニタリングに、地域がん登録は如何なる役割を成すのかを討議しました。各演者より「環境汚染が進行する今日、健康影響を集団レベルでサーベイするには地域がん登録と登録資料との照合による追跡が不可欠」とのお話でしたが、現状での有益性は低く、より一層の精度向上が望まれました。

特別講演では、わが国が世界で唯一の被爆国であることに鑑み、長崎大学学長の池田高良先生に「原爆被爆と地域がん登録」という題でご講演をお願いしました。原爆被爆者の疫学研究には長期間の追跡が必須であるため、地域がん登録システムは不可欠であるとのこと報告をいただきました。教育講演では、近年罹患や死亡の増加が著しい前立腺がんについて、私どものがんセンターの研究所長原田昌興氏より、病理学的視点からの前立腺がん日米比較や人種差についてご報告を受けました。このご報告からも疾病登録の重要性が指摘されました。また、ポ

図なのであろう。

またどのタバコ産業もできるだけリスクの少ないタバコを開発して、成分内容を明らかにし、WHOなど健康関連機関と強調して行きたいとも述べていた。フィリップ・モリス社を中心にJTおよび日本政府、中国専売公社（中国では政府として禁煙キャンペーンはしているが）が手を結べば強力な包囲陣となり各国への懐柔作戦が展開されることが予想される。なかでも発展途上国でタバコによって資金を運用している国々は同調していくことになり、結局厳しい規制を設けることへの困難さは目に見えている。それらの現状を乗り越えて、年間400万人がタバコ関連疾患によって死んでいくことに歯止めをかけなければならないという、経済と健康問題の対立ともいえるだろう。

今回「子どもに無煙環境を」推進協議会（会長：竹村喬）、全国禁煙・分煙推進協議会（会長：市来英雄）らが呼びかけて、日本からは上記の団体のほか「たばこ問題NGO協議会」「喫煙か健康か女性会議」「禁煙教育を考える会」「日本禁煙推進医師歯科医師連盟」「青森県喫煙問題懇談会」「愛媛小児科医師会」「新浜医師会」などが意見を提出した。そのうち「子ども」、「全国」、「青森」、「愛媛」、「新浜」の5団体の提案を宮崎恭一がJTの問題点を加えながら発表した。各団体5分の時間があたえられたので、日本の立場を25分間スピーチすることができたことになる。文章を読まないで現状を説明したので、何人かの参加者は日本のタバコ対策の遅れをよく理解できたと評価してくれた。具体的なタバコ産業の現状を世界に向かってもっと情報を流す必要を実感した。詳しくはホームページ参照。

<http://www3.ocn.ne.jp/muen/>

タバコの問題は放置するにはリスクが大きい
ブルントラントWHO事務総長は、2000年10月13日の記者会見で次のように述べている。

「FCTCについて意見を応募したところ、WHOは500団体から提案文がとどき、即座にWHOのウェブサイトにて公開した。160団体以上の団体が現在意見表明をジュネーブでしている。それらの団体は大手の国際タバコ産業や国のタバコ会社およびタバコ農家の団体と、まったく反対の立場をと

る公衆衛生機関、女性グループ、地域に基盤をおく団体、また研究機関などである。

公衆衛生に関連する全ての団体は現在と未来における人々のタバコ使用の影響、特に発展途上国における諸問題について非常な感心を示している。かれらは迅速で明確な行動を願っている。一方、多くのタバコ会社は信念をもって「責任」の範囲とか「適切」な行動などに的を絞っている。ある人々はWHOの役割とFCTCの経緯においてタバコの健康影響を減少させるため行動を促進し発展させることに疑問をはさんでいる。さらに、いくつものタバコ産業は受動喫煙が健康障害をもたらすことを否定し続けている。

一般的に、タバコ産業は彼ら独自の政策、標準など支持してきたが、それらは未成年や大人のタバコ消費にはほとんど影響しない代物である。逆にWHO、世界銀行、公衆衛生専門家がタバコ使用に関して評価でき維持できるといった介入プログラムには反対しているのである。

WHOらが提案している事項は次のものがある。

- タバコ税の値上げ
- 広告、スポンサー、市場開発の禁止
- 公共の場所での禁煙
- 効果的な禁煙方法の開発と受け入れ機関の広がり
- 反タバコ広告の充実
- タバコ密輸に対する厳重な取り締まり

私は各国がFCTCやそれぞれの国の法律や条例を熟慮するさいに、上記の介入課題に焦点を当ててもらいたいと願っている。」

健康日本21に弾みを

厚生省の提案した健康日本21のタバコに対する数値目標が消されてしまったが、タバコをやめることはがんをはじめ生活習慣病にとって、最大の予防および治療に効果があることは明らかである。食べたり飲んだり浪費して健康をこわして、医薬品を湯水のように使う浪費型・経済優先の社会構造から脱却して、そろそろ人間らしい健全な社会をめざしてもいいのではないか。その一番にタバコ対策が実行されることを望むものである。

スターセッションを取り入れ、各登録室の情報交換の場を提供いたしました。

以上が準備段階で用意していたプログラムでしたが、急遽、個人情報保護の法制化に関する特別報告を設けました。この内容によっては地域がん登録や疫学研究が厳しい制限を受けることを逸早く察知して、世界中の状況を調査された瀬上清貴氏（千葉県健康福祉部）に、現状の問題と今後のわれわれの対応方法についてご教示していただきました。

以上で報告は終了ですが、今回の主題を取り上げた2つの理由について、少し触れたいと思います。



第一は、国民の間で「近年の科学技術の発展による生活環境の激変がもたらした大気汚染、水質汚染、放射線被曝、ダイオキシン、電磁場など」による健康への影響の危険性に関心が注がれるようになってきたことから、疫学は国民に対しいかなる支援が可能なのかを検討したかったことにあります。なぜなら、歴史的に見ますと、疫学はともすれば行政や企業側に身を置かざるを得ない場面が多々あったようですが、21世紀の疫学はEBMと国民のQOL維持・向上を基本に立脚する必要があると思っているからです。

第二は、地域がん登録を実施する側として「登録資料や解析結果が、国民にどのように役立つのか」を明確に示す必要があったことです。勿論、地域がん登録の最大の使命は「より正確ながん罹患数を確定し、罹患率を定期的に計測すること」に在ることは論を待ちません。しかし、その重要性の割には、国民や衛生行政担当者間で罹患データへの関心は低く、疫学研究者においてさえも高くないようです。このような「地域がん登録」に対する認識の低さの背景には、これまでのがん対策が死亡をエンドポイントとしていたこと、国のデータが死亡情報のみであること、がん対策・がん医療の評価がなされなかったこと、などが要因としてあるのかも知れません。

ちなみに、Medlineで地域がん登録

(Population-based Cancer Registry) を検索すると、70年代5篇、80年代55篇、90年代173篇、2000年22篇の論文が抽出されますが、医学中央雑誌では「地域がん登録」というシソーラスがないため1篇の論文も検索できません。

今後、わが国のがん対策が一次予防に傾いたり、二次予防対策や医療の評価がなされるようになったり、環境汚染の健康影響調査は長期間の疾病発生観察が必要というコンセンサスが生まれやすくなることによって、21世紀前半には「地域がん登録」の本当の意義が国民や研究者の間に敷衍するものと期待しています。

多少お寒い「地域がん登録」の現状ですが、驚くべきことに昨年は今までになく注目を浴びました。その要因は、明らかに「個人情報保護基本法の制定」の動きにありました。公衆衛生関係者や疫学研究者の方々によって、本人の同意を得ないでデータを収集し利用する疫学研究の代表として矢面に立たされたようでした。地域がん登録が多くの方々の関心事になったことは喜ばしいことでしたが、疫学研究のスケープゴートの立場に置かれた印象があり、大変辛い事でした。幸い、地域がん登録の真の理解者・支援者のご支援で、本国会に提出される個人情報保護法（案）の中で、個人情報取扱い事業者の義務（第5章）のうち二十一条（利用目的による制限）の第3項第3号および二十八条（第三者提供の制限）の第1項第3号において、「公衆衛生の向上（中略）のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき」は適用しない、という内容が明記されました。米国や欧州などのように「地域がん登録」が法によって認められたわけではありませんが、今後の活動の根拠となるべきものが示されたと思っています。

「地域がん登録」を取り巻く情勢は、決して甘くないことを十分承知しており



ます。しかし、21世紀へ向けたがん予防対策を考えるとき、地域がん登録を抜きにしたがん対策やがん医療の評価は考えられないと思います。どうぞ、多くのがん研究者の方々が罹患データの重要性を再度認識していただき、がん対策の評価やがん疫学研究に耐えうるデータが提出できるよう「地域がん登録」にご支援、ご協力をお願いしたいと存じます。

最後に、このような報告の機会を与えていただきました編集委員に感謝いたします。ありがとうございました。なお、研究会での全ての報告は、JACR モノグラフ第6号として出版しました。

Helicobacter pylori は 胃癌のプロモーター

立松 正衛

(愛知県がんセンター研究所腫瘍病理学部)



1994年、WHO/IARCは、Helicobacter pylori (Hp) を疫学的データに基づき、胃癌のgroup 1 'definite carcinogen' と定義したが、その報告に 'inadequate experimental evidence' とあるように、当時、Hp感染と胃癌についての関係を直接検討できるような実験モデルが存在せず、実際にHpが、'definite carcinogen' といえるかどうか議論を残すところであった。我々はこれまでに、Hp感染が高率に成立しヒトに類似した胃粘膜病変を生じるスナネズミを用いて、化学発癌剤 N-methyl-N-nitrosourea (MNU) または N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) を投与した腺胃発癌実験モデルを作成した。そしてこれらのモデルにおいてHp感染が胃癌発生を有意に促進することを明らかにしてきた。

1. Hp感染腺胃発癌モデルの確立

スナネズミは、Hpが安定して感染する動物モデルとしてHirayamaらによって

NEWS LETTER

報告された。我々は、スナネズミを用いてMNUならびにMNNGを用いて、腺胃にヒトと同様な、高分化型腺癌、低分化型腺癌、印環細胞癌を発生するモデルを確立した³⁾。この発癌実験をもとに、*H. pylori*感染が発癌率にどのような影響を与えるかを検討した。Hp感染はMNUならびにMNNG誘発腺胃発癌を有意に促進させることが明らかとなった³⁾。

2. Hp感染とその除菌の発癌への影響

そこで、Hpの腺胃発癌促進作用をさらに証明するために、lansoprazole, amoxicillin, clarithromycinの3剤によるHpの除菌を試みた⁴⁾。その結果、MNU→Hp感染群では、65.2% (23匹中15匹)に癌が見られたが、その後の除菌で(MNU→Hp感染→除菌群)、発癌率が20.8% (24匹中5匹)と、有意に減少した。また、同様に、Hp感染→MNU群の34.6% (26匹中9匹)に対して、Hp感染→MNU→除菌群では、9.1% (22匹中2匹)と有意に減少を見た。以上のことから、Hpの除菌は、胃癌発生率を有意に減少させることが明らかとなった。

3. Hp長期感染とその除菌の効果

しかし、Hondaら⁵⁾は40% (5匹中2匹)に、Watanabeら⁶⁾も、Hpとして臨床分離株(TN2GF4)を使用したという相

違点はあるものの37% (27匹中10匹)に腺癌の発生を認めたと報告している。これを検証するため、Hp単独感染および除菌の実験を行った。Hp感染によって生じる増殖性病変について、顕微鏡視野における1単位(0.016mm²)が切片長当たりどれだけあるか単位数(No./cm)を用いて定量した。Hp感染後25週で粘膜上皮の過剰再生が粘膜筋板を破壊し増殖巣を形成する像が観察され、以後、時間の経過とともに増大した。50週ですでに漿膜下に進展する増殖巣も認められ、中には高分化型腺癌との鑑別が困難な病変も見られた。しかし我々は、これは過剰再生像で癌ではないと診断した。その根拠は、構造異型はあっても細胞異型が認められないことに拠った。一方、Hp感染75ならびに50週における除菌群では、増殖性病変の切片長あたりの単位数(No./cm)は有意(P<0.001)に減少した。これらの所見より、この粘膜下増殖巣は、可逆性の腫瘍様病変と考えられ、癌ではなく過剰再生とした診断の妥当性が証明された。したがってHpは可逆性の病変を形成したのみであり、その作用は胃発癌プロモーターでありイニシエーターではないと考えられた。

おわりに

Hp感染がプロモーターかイニシエーターかで、胃癌予防の戦略が全く異なる

展開となる。イニシエーターならばHpに感染したヒト、全てが除菌の対象となり、除菌による副作用と医療費用が問題となる。プロモーターであれば、除菌適応のあるヒトへの対応で充分である。除菌適応の診断基準作成が胃癌予防のための今後の重要な研究テーマになると思われる。

文献

- 1) Tatematsu, M., Yamamoto, M., Shimizu, N. et al.: Induction of glandular stomach cancers in *Helicobacter pylori*-sensitive Mongolian gerbils treated with N-methyl-N-nitrosourea and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in drinking water. *Jpn J Cancer Res* 1998, 89: 97-104
- 2) Sugiyama, A., Maruta, F., Tatematsu, M. et al.: *Helicobacter pylori* infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbil. *Cancer Res* 1998, 58: 2067-2069
- 3) Shimizu, N., Inada, K., Tatematsu, M. et al.: *Helicobacter pylori* infection enhances glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils treated with chemical carcinogens. *Carcinogenesis* 1999, 20: 669-676
- 4) Shimizu, N., Ikehara, Y., Tatematsu, M. et al.: Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 2000, 60: 1512-1514

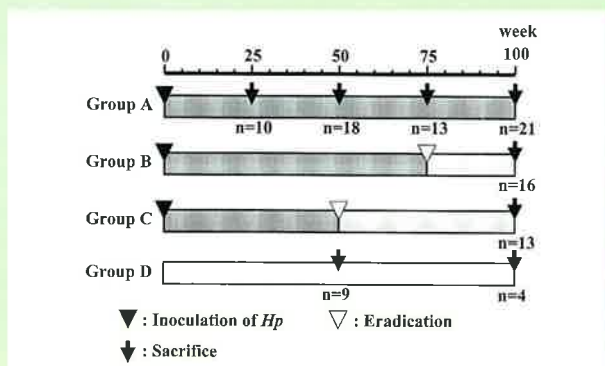
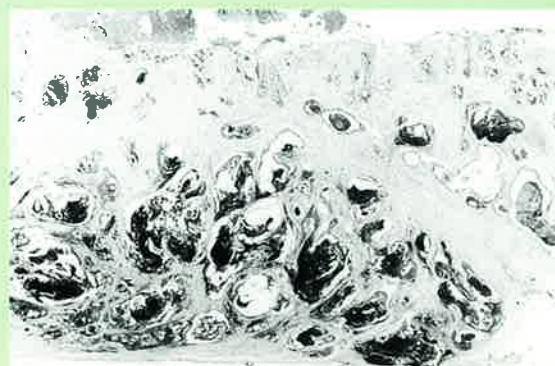


図1 Hp単独長期感染とその除菌モデル



Hp単独感染75週
漿膜下に至る腫瘍様病変。AB-PAS染色。

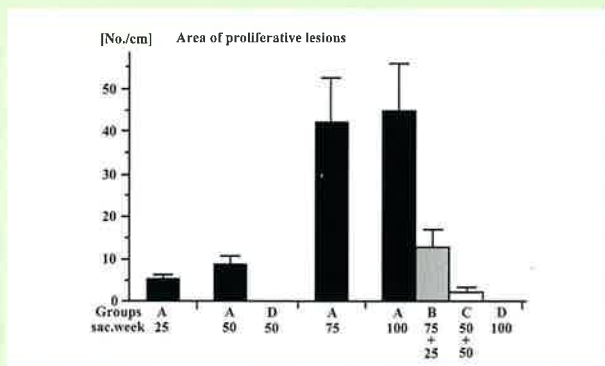
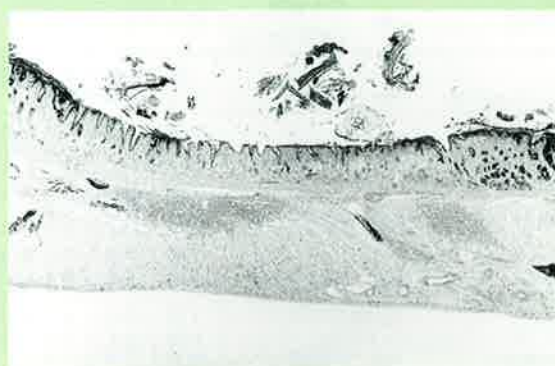


図2 Hp感染による増殖性変化とその除菌による消退



Hp感染75週、除菌後25週。
腫瘍様病変の消退が見られる。AB-PAS染色。

- 5) Honda, S., Fujioka, T., Tokieda, M. et al.: Development of Helicobacter pylori-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. Cancer Res 1998, 58: 4255-4259
- 6) Watanabe, T., Tada, M., Nagai, H. et al.: Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. Gastroenterology 1998, 115: 642-648

大腸癌は食物繊維で 予防できるのか？

石川 秀樹
(大阪府立成人病センター)



I. はじめに

食物繊維は大腸癌を予防する食品成分として一般的には認知されている。しかし、最近、食物繊維の摂取しても大腸癌を予防しないことを示唆する大腸癌予防臨床試験の成績がいくつか続々と報告され、大腸癌の発生予防における食物繊維の位置づけが再検討されてきている。私たちは、食物繊維を多く含む小麦ふすまの投与による大腸癌発生予防のための臨床試験を現在も実

施中であり、これらの報告を十分に検討する必要があった。

ここでは、これまでに報告された食物繊維と大腸癌に関する報告を紹介し、それらに関する私の意見を述べたい。

II. 食物繊維と大腸癌に関する観察的疫学的研究

食物繊維と大腸癌の関係は、1971年にBurkittが、アフリカの人に大腸疾患が少ないのは食物繊維を多く含む食物繊維を多く摂取しているから、と考えたのが最初とされている。

その後、各国の食物繊維の摂取量と大腸癌の発生率に負の相関があることがいくつも報告された。また、本邦での大腸癌の増加は食物繊維の摂取量の減少と関連づけて説明されることが多い。しかし、食物繊維の摂取量の少ない場合、おおむねエネルギーや脂肪の摂取量は多く、工業は発達し、運動量も少ないなど、食物繊維が大腸癌の発生を促進しているかどうかは、これだけでは不明である。

分析疫学であるコホート研究や症例対照研究でも、食物繊維と大腸癌の発生との関係が調べられている。症例対照研究はコホート研究よりバイアスが生じやすいため、いくつもの症例対照研究で同一の結果が得られていることが重要である。それに対してコホート研究は、症例対照研究よりバイアスが生じにくい、研究は長期間、多人数を対象に実施する必要があり、費用が膨大になるため、それほど多くの研究は行われていない。

世界13カ所の症例対照研究のメタアナリシスによると、食物繊維の摂取は大腸癌に対し予防的であることが示された。しかし、食物繊維の由来の多くは野菜・穀類からであり、この症例対

照研究の結果からは、野菜・穀類の他の成分が大腸癌を予防している可能性も否定できない。すなわち、正確には「食物繊維が大腸癌を予防する可能性が示された」のではなく、「食物繊維を多く含む食品が大腸癌を予防する可能性が示された」と言うべきであろう。

コホート研究では、1989年の報告で食物繊維の摂取は大腸癌を弱く予防する関係が示されたが、その後の代表的な報告では関連は見いだされていない。ただし、これらのコホート研究では、食物繊維の摂取量の評価は、成人になった後に半定量食事摂取頻度調査票を用いて行っているため、その評価時期や方法が適切でない可能性はある。

III. 食物繊維と大腸癌に関する無作為割付臨床試験

無作為割付臨床試験において食物繊維を多く摂取させる方法には、食事内容を変更させる方法と、サプリメント(強化食品)として食物繊維を投与する方法がある。

食物繊維の大腸癌予防の効果を評価するための無作為割付臨床試験で、既に結果が報告されているものは6つある。最初に報告されたDe Cossらの報告は、家族性大腸腺腫症患者に対する試験であり、高食物繊維、ビタミンC、Eの投与で大腸腺腫の予防効果が認められているが、この研究は、ビタミンCやEの効果も否定できないと考えられる。

大腸腺腫や早期大腸癌などの大腸腫瘍を持つ者の大腸は、それらを持たない者の大腸よりも大腸癌の発生率が高い。大腸ポリープ保有者の大阪府癌登録との照合の研究より、それらのポリープを切除しても、ポリープを持たない者に対して大腸癌の発生は3から4倍

大腸癌予防に食物繊維を用いた介入試験

筆頭研究者	人数	介入期間 (内視鏡時期)	介入方法	エンドポイント	結果
McKeown-Eyssen GE	165	2年(2年)	I群: 食事指導(高食物繊維、脂肪制限20%) II群: 通常西洋食	腺腫の発生 便中胆汁酸	差なし
MacLennan R	390	4年(2年・4年)	脂肪エネルギー比25%、小麦ふすま25g/日、 βカロテン、20mg/日の3因子の有無による8群	腺腫の発生	低脂肪、高食物繊維にて1cm以上の腺腫の発生が減少
Schatzkin A	1,905	4年(1年・4年)	I群: 脂肪制限20%+食物繊維・野菜摂取指導 II群: 通常の食事	腺腫の発生	差なし
Alberts DS	1,303	3年(1年・3年)	I群: 小麦ふすま13.5g/日 II群: 小麦ふすま2g/日	腺腫の発生	高食物繊維にて3個以上の腺腫発生が増加
Bonithon-Kopp C	665	3年(3年)	I群: カルシウム2g/日 II群: サイリウム3.5g/日 III群: プラシーボ	腺腫の発生	サイリウムにて腺腫の発生が増加(OR=1.67)
Ishikawa H	200	4年(2年・4年)	I群: 脂肪制限20%+小麦ふすま7.5g/日 II群: 脂肪制限20%	腺腫の発生	進行中

高いことが示されている。そこで、これらの大腸腫瘍切除患者を対象にした無作為割付臨床試験が実施されている。これらの試験の内、食物繊維の効果の評価した報告を表に示す(表)。

McKeown-Eyssenらの研究²⁾はカナダで行われた研究であり、対象者は165人である。これらの参加者を、1日50g以下またはエネルギー比率20%以下の低脂肪食及び1日50g以上の高食物繊維食の食事指導を行うグループと、通常の西欧食を摂取させるグループの2群に分けた。平均2年間の間隔で大腸内視鏡検査を行い、新たな大腸腺腫の発生を調べたが、2群間に差は見られなかった。

MacLennanらの研究³⁾はオーストラリアで行われた研究であり、対象者は390人である。これらの参加者を、小麦ふすま25g投与の有無、 β カロテン20mg投与の有無、脂肪摂取量を総エネルギーの25%にする指導の有無により8群に分けた。2年目と4年目に大腸内視鏡検査を行い、新たな大腸腺腫の発生を調べた。主エンドポイントである腺腫の発生の有無に差はなく、低脂肪食で小麦ふすまを投与したグループでのみ1cm以上の腺腫の発生が有意に減少した。

Schatzkinらの研究⁴⁾は米国で行われた研究であり、対象者は1,905人である。これらの参加者を、脂肪の減少(全摂取カロリーの20%)、高食物繊維(1000Kcalあたり18g)、果物と野菜の摂取(1000Kcalあたり3.5杯)の食事摂取するように強力に指導する介入グループと、健康的な食事に関する標準的な小冊子を与えたコントロールグループの2群に分けた。1年目と4年目に大腸内視鏡検査を行った。両群間で新たな腺腫の発生の割合に差は認められなかった。

Albertsらの研究⁵⁾も米国で行われた研究であり、対象者は1,303人である。これらの参加者を、1日13.5gの小麦ふすまを含むシリアルを投与するグループと、1日2gの小麦ふすまを含むシリアルを投与するグループの2群に分けた。1年目と3年目に大腸内視鏡検査を行い、新たな腺腫の発生を調べた。主エンドポイントである腺腫の発生の有無に差はなかったが、3個以上の腺腫を発生した者は高食物繊維投与群で有意に多かった。

Bonithon-Koppらの研究⁶⁾は欧州で行われた研究であり、対象者は665人である。これらの参加者を、1日2gのカルシウムを投与するグループと、1日3.5gのサイリウムを投与するグループと、それらのプラシーボのみを投与するグループの3群に分けた。尚、この論文に書かれているIspaghula huskとは、Plantago ovataのハスクの英国における薬局方名であり、インドではIsapool Hask、米国ではPsyllium Huskと呼ばれている。日本で類似のものとして、オオバコPlantago asiaticaの種子がシヤゼンシとして収載されている。オオバコ

の一種の種子から採った天延植物ガムで、インドでは便秘によく用いられている。大変保水性が高く、フィチン酸が多く含まれ、ボランティアを用いた投与試験で、唯一、貧血を把握した臨床試験の報告がある。日本でも便秘薬として比較的容易に入手でき、一般にはサイリウムと呼ばれている。3年目に大腸内視鏡検査を行い、新たな腺腫の発生を調べた。プラシーボ群に比べ、カルシウム投与群では有意ではないものの腺腫の発生は減少した(OR=0.66)が、サイリウム投与群では有意に腺腫の発生が増加した(OR=1.67)。

IV. これらの成績に関する私の意見

前述の欧米諸国で行われた無作為割付臨床試験の成績からは、食物繊維が大腸癌を予防する可能性を示唆する知見は少なく、逆に腺腫の発生を促進している可能性すら考えられる。

これらの試験の結果から、いくつかの可能性が考えられるだろう。その可能性を以下に記す。

1) 食物繊維の摂取で大腸癌の発生を予防することはできない。

食物繊維を摂取しても大腸癌の発生を予防することができないのであれば、これらの試験の結果は、おおよそ納得できるであろう。しかし、食物繊維の摂取により大腸癌が予防されるのが真実であるならば、以下のような問題点が指摘できる。

2) 腺腫の発生を大腸癌の中間代理指標とする事の問題点

前述の無作為割付臨床試験のエンドポイントは、大腸腺腫の発生の有無であり、大腸癌の発生ではない。すなわち、大腸癌の中間代理指標として腺腫を用いている。大腸癌の発生をエンドポイントにした場合、試験期間が長期間になること、必要症例数が多数になることより、大腸癌の発癌予防臨床試験では、いつも腺腫の発生の有無がエ

ンドポイントとなっている。腺腫の発生の有無は大腸癌の中間代理指標となり得るのだろうか？ 腺腫内癌の存在、経過観察により腺腫が大腸癌になった報告、腺腫と大腸癌の組織学的、分子生物学的特徴の共通点、大腸癌患者の大腸に腺腫を併せ持つ者が多いこと、疫学的に腺腫と大腸癌のリスク要因が類似すること、腺腫保有者の大腸癌罹患リスクが高いこと、家族性大腸腺腫症の大腸癌罹患リスクがきわめて高いこと、などの理由より、腺腫は大腸癌の中間代理指標となり得る可能性は高いと考えられるが、発癌予防において、腺腫の増減が大腸癌罹患の増減と相関したという証明はされていない。

また、家族性大腸腺腫症を対象とした発癌予防試験において、スリダグクの投与で大腸腺腫が顕著に縮小したにも関わらず、大腸癌が発生したとする報告がいくつもされており、大腸腺腫が大腸癌の中間代理指標となり得るかどうかは、慎重に判断する必要があると思われる。

これらのことから、食物繊維の摂取により大腸腺腫の発生は予防しなくとも、大腸癌の発生は予防する可能性は考えられる。これらの問題点を解決するために、私は次のような調査も実施すべきだと考える。臨床試験の参加者を試験終了後も追跡し、大腸癌の発生や死亡までも把握し、それらと試験期間に把握した腺腫の発生の有無との関係を調べるのである。中間代理指標を用いた介入試験では、このような追跡調査を行うことを当初から計画すべきだと考える。

また、中間代理指標を用いる場合、一つだけを用いるのではなく、機序の異なる複数の生物学的指標を用いるべきであろう。例えば、大腸粘膜の細胞増殖能やアポトーシス、細胞分化程度なども測定し、それらが仮説通りに変化するかどうかを併せて調査すべきだと考える。今後の分子生物学的技術を用いた生物学的指標の開発が期待される。

大腸腺腫をエンドポイントとした場合の問題点として、大腸内視鏡検査の診断能力もある。論文から判断すると、発見される腺腫の直径が我々の試験より大きい印象があり、エントリー時の検査での見落としがある可能性が疑われる。無作為に割り付けられているため、比較性は保たれていても、エントリー時における腺腫の見落としが多ければ、抑制効果は過小評価される。