

NEWS LETTER

No.8 Jun.
1996

Japanese Society For Cancer Prevention

日本がん予防研究会

CARETにおける β -カロテンとビタミンAの投与中止に関する報と進行中の胃がん予防研究での対応について

津金 昌一郎

(国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部長)

β -カロテンの摂取量が少ない人達、あるいは、 β -カロテンの血中濃度が低い人達が、がん、特に喫煙に関連が深い肺癌や頭頸部癌になる確率が高いというヒト集団における知見は、人種や国境を越えて繰り返し報告されてきた。この観察的事実は、実験室でのメカニズムに関する研究により裏打ちされて、 β -カロテンをがん予防の最有力候補物質の地位に押し上げた。そして、薬剤の効果評価と同様の手続きにより、 β -カロテンのがん予防効果を検証するボランティアによる無作為比較臨床試験が、1980年代に入ってから開始された。がん治療の臨床試験とは異なり、がん罹患率をエンド・ポイントにおいた予防試験は、①例えばハイリスク群を対象としても目的とするがんの発症がまれであること、②期待出来る効果が必ずしも大きくはないこと（但し、数%の予防効果でも恩恵を受ける人の絶対数は極めて大きい）、③通常は発がんに至るまでに多くの段階と長い期間が想定されていることなどにより、大規模かつ長期にならざるを得ない。これまでに行われた β -カロテンを用いた大規模試験を表



にまとめたが、中国における β -カロテン、セレンウム、ビタミンE投与群における胃がんの21%の予防効果を除いては、期待していた結果は得られず、逆に、喫煙者に高用量の β -カロテン（20～30mg）を投与すると肺癌のリスクを20～30%上昇させるという知見をもたらした。また、非喫煙者の場合は（Physicians' Health Studyでは、90%が非喫煙者であった）、10年以上 β -カロテンを服用し続けても、がん罹患に関しては何ら利益も害ももたらさないという成績が得られている。

β -カロテンのがん予防効果を検証した四つの臨床試験が、“ β -カロテンのがん予防”という面で新たに与えてくれた知見は、これまでの観察的知見に対して二つの解釈を与えると考える。一つは、 β -カロテンの摂取や血中濃度は、がん予防効果に真に関与する物質や行動様式の優れたマーカーであって、 β -カロテン自体には、がん予防効果がないという解釈である。また、もう一つは、 β -カロテンの用量、期間、投与対象者、投与方法などが適切でなく、 β -カロテンのもつがん予防効果を検出できなかったという解釈である。ただ、いずれにせよ、たばこを吸いながら一日20mg以上の β -カロテンを服用しても、肺癌が予防出来ないのみならず、かえってリスクが上昇することは、極めて可能性の高い事実である。

さて、1996年1月18日発信のアメリカNCIからの“CARETにおける β -カロテンとビタミンAの投与中止”についての

リリースにより、最も直接的で大きな影響を受けた日本がん予防研究会の会員は私どもであろうと思うので、我々の研究での対応について紹介する。我々は、某地域の中核病院の人間ドック受診者を対象としたパイロット研究により、日本においても一般健康人を対象とした、栄養補給剤によるがん予防介入研究を無作為比較二重盲検試験で行い得ると判断し、1995年夏より某地域の住民健診の場を借りながら胃がん予防研究を実施していた。この研究は、血清ペシノーゲンでスクリーニングしたハイリスク・グループ（慢性萎縮性胃炎保有者）を対象として、ビタミンC（50mg vs.500mg）と β -カロテン（0mg vs.15mg）の5年間の補給が、10年間の累積胃癌罹患率を減少可能かを、2*2のファクトリアル・デザインの無作為比較二重盲検試験で検証しようというものであった。この研究計画立案の背景としては、これまでの疫学的かつ実験的知見に加え、我々自身が当該地域で行った研究により、対象地域の胃癌死亡率が高く、ペシノーゲンで診断した萎縮性胃炎の保有率と相関していた事、そして、萎縮の進行と β -カロテン摂取が逆相関すること、そして、対象地域の血漿 β -カロテン濃度が他地域の半分程度であった事などの観察的な知見が得られていたことなどであった。4年間で2000人の参加者を募る計画であった1年目は、スクリーニングした602名の萎縮性胃炎保有者に対して、文書と説明会による参加の呼びかけを行った結果439名（73%）の同意が得られ栄養補給剤の服用が行われていた。この他にも前記

表 β-カロテンを含む抗酸化微量栄養素を用いた大規模臨床試験（介入研究）のまとめ

研究名称	対象者	投与栄養素	期間	主な結果
Linxian Study	29,584人の中国一般住民	2-3種類の栄養素を組み合わせて4群に分け毎日投与	1986年開始 1991年迄	5年間の追跡で、β-カロテン (15mg)・ビタミンE (30mg)・セレン (50μg) の組み合わせの投与群の死亡率が、全がんで13%、胃がんで21%、脳血管疾患で10%低下。
ATBC Study (Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study)	29,133人のフィンランド男性喫煙者	β-カロテン20mgとビタミンE 50mgの毎日投与	1885～88年開始 1993年迄	5-8年間の追跡で、β-カロテン投与群の肺がん罹患率が18%上昇。虚血性心疾患の死亡率が11%、脳血管疾患死亡率が20%上昇。
Physicians' Health Study	22,071人の米国男性医師	β-カロテン50mgとアスピリンの隔日投与	1982年開始 1995年迄	12年間の追跡で、β-カロテンにがんの予防効果なし。害もなし。
CARET (Carotene and Retinol Efficacy Trial)	18,314人の米国喫煙者・アスベスト曝露者	β-カロテン30mgとレチノール25,000IUの毎日投与	1988～94年開始 1998年迄予定	平均4年間の追跡で、投与群の肺がん罹患率が28%上昇したため途中で投与中止。
Womens' Health Study	約40,000人の米国女性保健職	β-カロテン50mg、ビタミンE600IU、アスピリン100mgの隔日投与	1992年開始	Physicians' Health StudyとCARETの結果をうけて、β-カロテンの投与を中止。ビタミンEとアスピリンの投与のみを継続して進行中。

イロット研究参加者の55名が服用しており合計500名近くの半数がβ-カロテン15mgを毎日摂取していたことになる。

我々は、NCIのリリースに加え、Fred Hutchinson および Harvard の研究者から更なる情報を追加し、共同研究者、現地関係者、効果安全性委員会メンバーらと協議を行った結果、全参加者への栄養補給剤の摂取を休止するように依頼した手紙を1月25日に郵送した。その後、研究計画の変更について更なる協議を行い、①β-カロテンの投与は中止、②ビタミンCの投与は継続、③新たな参加者を募らない、④エンドポイントを10年間の胃癌罹患率から別の指標に変更することを骨子とした内容に変更した。そして、参加者に対して7回に及ぶ説明会を行い、新たな同意を依頼した。4月19日現在で、1月18日までに既に脱落していた42名を除く地域での参加者397名中301名がビタミンCのみの試験に継続して参加している。現状では、87名が拒否、9名が未確認である。

以上、NCIのリリースからの我々の対応について事実関係のみを記したが、若干の私見もこの場を借りて述べる。我々の研究は、人種、栄養状態、用量、栄養剤の組み合わせ、標的臓器、ハイリスクの設定などにおいて、CARETやフィンランドのATBCとは異なっており、Linxianの試験でβ-カロテン15mg+ビタミンE30mg+セレン50μgの組み合わせが胃癌死亡率を21%減少させた事実やこれまでの当該地域での観察的知見を考え合わせると、β-カロテンにより肺癌の増加をもたらすことなく胃癌が予防出来る可能性は残っていたと考えている。しかしながら、重篤な害がないことが原則である健康人に対する予防試験におい

ては、β-カロテンによって肺癌罹患率がかえって上がったという事実は極めて重く、投与を中止する決断に至った。

また、我々は、研究を中止する、あるいはビタミンCのみで予定通り2000名の参加を募り10年間で約40%の胃癌罹患率の減少を検出するという選択肢をとらなかった。ハイリスクであることを参加者へインフォームし、胃癌予防の可能性が高いビタミンCについては栄養所要量(50mg)とその10倍量(500mg)とを、効果が未知なβ-カロテンについてはプラセボを用いて両群での効果を比較する試験に参加して頂いた。このような状況でβ-カロテンの効果を検証出来なくなったからといって研究全体を中止することは自ら決断出来ないと判断した。また、Women's Health Studyの様にプロトコルの変更という重労働を行った後でも大規模な研究を続けることは、人的にも経済的にも不可能であると考えた。そして、300名規模で検出可能なビタミンCの健康影響を追求する道を選択したが、ご批判を仰ぎたいと考えている。

CARETやATBCの今回の結果を受けて、食品成分や薬剤を用いた化学予防研究においてヒトを対象とした無作為比較試験による検証に逆風が吹くことも予想される。しかしながら、忘れてはならない事は、これらの大規模研究は、科学的に(そして倫理的にも) 妥当なデザインで行われていたからこそ、20～30%程度のリスクを検出出来、その結果に対してこれだけ大きな反響を呼んだという事実である。この結果に畏縮して、バイアスだらけの比較試験、がん予防に結びつかないエンド・ポイントをおいた試験、効果も害も検出できない小規模試験などが、今後、日本において横行しないこと

を願っている。抗癌剤の治療効果の評価において、腫瘍縮小効果ではなく生存率をエンド・ポイントとした多施設共同の無作為比較臨床試験が、長い歴史を経た結果として現在標準的になっている現状を参考にしなければならないと考える。

米国立癌研究所 (NCI) によるリリース

12:00 p.m. EST Thursday, January 18, 1996
Kara Smigel
NCI Press Office
(301) 496-6641
Susan Edmonds
Fred Hutchinson Cancer Center
(206) 667-2896
NCI's Cancer Information Service: 1-800-4-CANCER

肺癌予防試験におけるβ-カロテンとビタミンA投与の中止について

肺癌のリスクが高い男女におけるβ-カロテンとビタミンA併用の肺癌予防効果を調べる大規模試験であるβ-カロテン・レチノール効果評価試験(CARET)を行っていた研究者らは先週平均4年間の投与を終了することとし、18,314人の被験者に当該ビタミン剤の服用を止めるように告げた。試験の中間結果は、これら栄養補給剤による利益はなく、有害の可能性もあることを示している。

Physicians' Health Study という別の試験の研究者らは、米国の男性医師22,071人を対象とした彼らの試験が12年以上の試験期間を経て予定通り1995年12月31日に終了したことを本日発表した。この研究では、β-カロテンが癌または心血管疾患に対して有意な利益または害をもたらすという証拠は得られなかった。

両試験とも米国国立保険研究所(NIH)の国立癌研究所(NCI)による助成を受けていた。Physicians' Health Studyは、さらにNIHの国立心臓血液研究所による助成も受けていた。

NEWS LETTER

CARET試験の研究代表者である、Fred Hutchinson Cancer Research Center (フレッドハッチソン癌研究センター) およびシアトルのワシントン大学公衆衛生学部の Gilbert S. Omenn, M.D., Ph.D. の説明によれば、定期的な試験データの間中評価の結果、 β -カロテン 30mg とビタミン A 25,000IU を毎日摂取しても試験の予定終了期間までに肺癌の発生率が低下することはない、かえって喫煙者、元喫煙者、仕事でアスベストに曝露されていた者にとっては有害である可能性が高いことが示された。

現在までの CARET 試験の結果では、肺癌と診断された者 388 人、あらゆる原因による死亡 974 人であるが、 β -カロテンとビタミン A を摂取した被験者における肺癌罹患率は 28% 高く、死亡率は 17% 高いことが明らかとなっている。これらの中間結果は統計学的に有意な有レベルに達したわけではないが、1994 年に発表された α -トコフェロール・ β -カロテン (ATBC) 肺癌予防試験の結果と似ている。この試験では、 β -カロテン 20mg を毎日 5~8 年間摂取したフィンランドの男性喫煙者 29,133 人において肺癌の罹患率が 18% 高く、死亡率が 8% 高いという結果が得られている。

18,314 人の CARET 試験被験者へビタミン剤またはプラセボの摂取を止めるよ

うに要請した手紙は 1 月 13 日に発送された。この 21 ヶ月早く打ち切られた投与の長期効果を調べるために、研究者らは少なくともあと 5 年間は被験者を追跡する予定である。

Omenn はさらに、CARET 試験のデータによれば、研究参加時で被験者の 34% にあたる元喫煙者においては、現喫煙者の場合よりもビタミン A と β -カロテンによる良い効果が、得られる可能性が示されているが、現時点で結論を出すにはデータが限られていると述べた。

Physicians' Health Study では、米国の男性医師 22,071 人が β -カロテン 50mg またはプラセボを 1 日おきに 12 年間摂取したが、結果は、大部分非喫煙者であるこの集団 (現喫煙者 11% に対して一時期喫煙したことがある元喫煙者が 51%) において、 β -カロテン剤が癌または心血管疾患に対し、正負問わず何の有意な効果ももたらさなかったことを示した。

ハーバード大学医学部および Brigham and Women's Hospital (ボストン) の Charles H. Hennekens, M.D., Dr.P.H. が研究代表者であるこの試験では、低用量アスピリンが初回の心臓発作のリスクを減らすことが 1988 年明らかにされている。

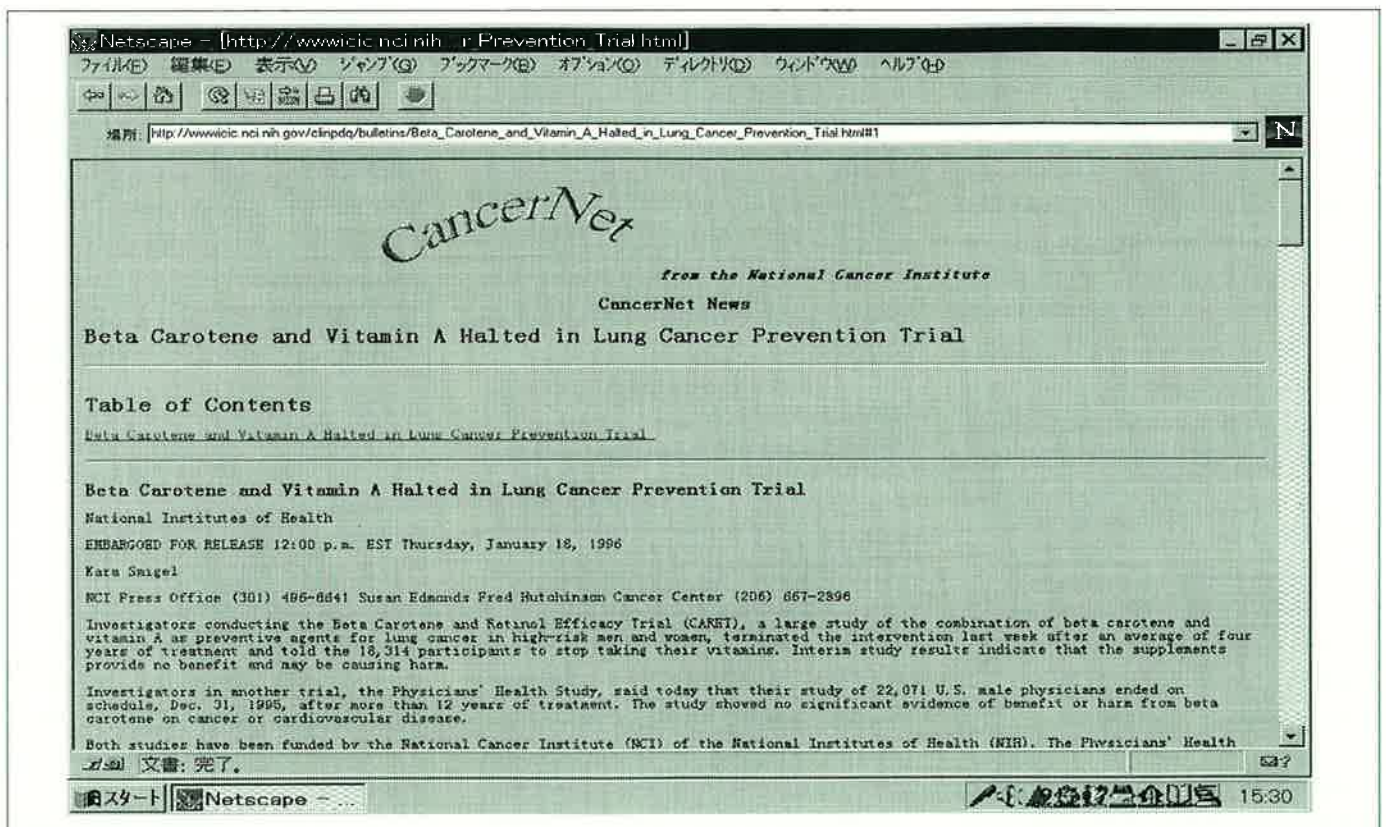
CARET 試験、Physicians' Health Study、ATBC 試験において利益が得られなかったことから、もう一つ別の現在進められ

ている試験では β -カロテン剤の摂取は中止されることになった。そのもう一つの試験、Women's Health Study では保健専門職の女性 40,000 人が対象となっており、ハーバード大学医学部および Brigham and Women's Hospital の Julie Buring, Sc.D. が研究代表者となって 1992 年に開始された。この試験は、ビタミン E 600 IU、アスピリン 100mg またはプラセボを 1 日おきに摂取したときの効果を評価するために今後も続けられる。

公衆衛生上の問題

CARET 試験および Physicians' Health Study の結果は、 β -カロテン剤の摂取は、利益がなく、一般公衆に対する安全性の点で問題があることを示した。「米国国立癌研究所は米国民に栄養補給剤を取ることをけっして勧めたことはない」と、NCI の癌予防・コントロール部門の責任者である Peter Greenwald, M.D., Dr.P.H. は述べている。「肺癌のリスクを減らしたい喫煙者に対する最良のアドバイスは、相変わらず最も直接的なこと、すなわち禁煙であるが、CARET 試験と ATBC 試験の結果は、喫煙者が β -カロテン剤を避けるべきであることを示唆している。」

Omenn は、試験の開始時には喫煙していたが試験参加中に禁煙した多くの CARET 被験者を賞賛することにより



「禁煙」のメッセージを強調している。試験開始時の喫煙者のうち22%が禁煙している。

Greenwaldはさらに、「肺その他の癌のリスクを減らしたいすべての米国人にとって、低脂肪食とたくさんの果物、野菜、穀類を取ることが選択すべき方策である。これらの試験では、 β -カロテン剤の補給が、喫煙者または非喫煙者に利益をもたらすことを示唆する結果はなんら出ていない。」

Hennekensも同意見で次のように述べている。「CARET試験、ATBC試験、Physicians'Health Studyの結果を合わせると、 β -カロテン剤は魔法の弾ではない。良い食事の代用にもならないし、悪い食事を補うことにもならない。」

NCIの所長、Richard Klausner, M.D.はCARET試験とPhysicians'Health Studyの研究者および被験者らの功績を讃え、合わせてその科学的プロセスを賞賛している。「医学と公衆衛生は、可能なかぎり常に証拠に基づかなければならない。ここに示した各試験は重要な証拠を提供している... 結果は残念なものであるが、研究のプロセスは成果をもたらしていると思う。」

CARET試験の背景と試験デザイン

試験は合衆国の六つの地域で行われ、各地に一人の主任研究者がいて、Omennが全体をコーディネートした。CARET試験に参加した6人の主任研究者と地域は以下の通りである：Gary E. Goodman, M.D., Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Wash.; Barbara G. Valanis, Dr.P.H., Kaiser Center for Health Research, Portland, Ore.; James P. Keogh, M.D., University of Maryland at Baltimore, Baltimore, Md.; John R. Balmes, M.D., University of California-San Francisco, San Francisco, Calif.; Frank Meyskens, Jr., M.D., University of California-Irvine, Irvine, Calif.; Mark R. Cullen, M.D., Yale University School of Medicine, New Haven, Conn.

試験は二つの被験者群で行われている。現喫煙者および喫煙歴の長い元喫煙者合わせて14,254人とアスベストに曝露された者4,060人であり、総被験者数は18,314人である。

シアトル、ポーランドおよびアーヴィンで募集されたのは14,254人の年齢50歳から69歳の男女で、現在喫煙してい

るか、試験参加前6年以内に禁煙した元喫煙者であった。現喫煙者または元喫煙者は少なくとも20箱*年（毎日1箱を20年間または毎日2箱を10年間、等）の喫煙歴があることが条件とされた。これらの被験者は男性56%（7,965人）、女性44%（6,289人）であり、平均して50箱*年の喫煙歴を持っていた。約34%は試験参加時には喫煙を止めていた元喫煙者であった。全参加者は研究センターに訪れたときに禁煙を勧められた。被験者の人種分布は、白人95%、アフリカ系2%、ヒスパニック2%、アジアその他2%である。

六つのセンターのうち5つ（カリフォルニア州アーヴィンを除く）では、仕事でアスベストに曝露した45歳から69歳の男性4,060人も、CARET試験に登録された。これらの被験者は、少なくとも試験前15年間に亘って職業上かなりのアスベスト曝露を受け、X線写真でアスベスト曝露が診断されるか、あるいはアスベスト曝露のリスクが高い職業（配管・鉛管工、蒸気管設置、船のボイラー製造、船以外のボイラー製造、造船電気技師、シップスケーラー、断熱材設置、プラスチックボード取り扱い、シートメタル取り扱い）に5年以上従事したことが条件とされた。さらに、現在喫煙中であるか、過去15年以内に禁煙した元喫煙者であることも条件であった。

CARET試験の被験者の半数は、 β -カロテンとビタミンAを摂取し、残りの半数はプラセボを摂取した。 β -カロテンは抗酸化剤で、発癌物質によるDNA損傷を防ぐと思われる化合物である。疫学的調査により、食事による β -カロテンの多量摂取やこの微量栄養素の血中濃度の高値が、癌、特に肺癌のリスク低下と関係していることが示されていた。ビタミンAも試験物質として選択されたのは細胞分化に関与していることが知られているからであるが、この細胞分化は細胞の“成熟”過程であり、細胞が、癌に見られるような制御されない増殖をしないように助けている。ビタミンA（レチノール）とその類似化合物は、タバコの煙に含まれているような科学物質に曝露された動物において癌が発生するのを予防する効果があることが明らかになっている。 β -カロテンとビタミンAは、両者の間に好ましい相互作用があると仮定して併用された。

CARET試験での β -カロテンの用量は30mg/日であり、これはビタミンA 50,000 IUまたは中位の大きさの人参5本に相当する。ビタミンAの用量は、レチニルパルミテートとして25,000IUであった。

Physicians' Health Studyの背景と試験デザイン

Physicians'Health Studyは40歳から84歳の米国人男性医師22,071人を対象として全米的に行われた。被験者のうち11%は試験参加時に喫煙者であり、51%は過去の一時期に喫煙したことがある元喫煙者であった。

被験者は β -カロテン50mgを1日おきに、あるいはアスピリン325mgまたはプラセボを1日おきに服用した。アスピリンの無作為化比較試験の部分は5年後に終了したが、これは主にアスピリンに初回の心臓発作のリスクを減らす効果（アスピリン服用者において44%の低下）が認められたためである。 β -カロテン投与は予定終了期日である1995年12月31日まで続けられた。

以下、Q & Aが13問（省略）

この文章は、NCIのCancerFaxとCancerNetサービス、そして、NCIのPDQデータ・ベースのニュース欄で閲覧できる。CancerFaxでは、(301) 402-5874にファックスのハンドセットからダイヤルし、メッセージに従って入手する。インターネットからはCancerNet上の情報を、e-mailやNIHのgopherを経由して利用できる。e-mailサービスでCancerNetの内容一覧リストを入手し、“help”の文字を入れてcancer.net@icicc.nci.nih.gov宛にメッセージを送る。NIHのgopherよりCancerNetの情報を入手する場合は、gopher.nih.govへgopherでアクセスし、“Health and Clinical Information”のもとにあるCancerNetの情報を検索する。NCIのPDQデータ・ベースより入手する場合は、National Library of MedicineのMEDLARSシステム上のPDQにアクセスするか、図書館の医学司書に助言を求める。この文章に関するその他の情報や他の研究トピックについては、NCIのInternational Cancer Information CenterのWWWサーバーのホーム・ページ (<http://www.icic.nci.nih.gov>) から入手可能である。

（翻訳：津金昌一郎）

緑茶によるがんの化学予防を目指して

中地 敬

(埼玉県立がんセンター研究所疫学部)

私どもは1986年から埼玉県的一般地域住民を対象としたコホート研究を行っている。研究対象者数は8,500人と少ないが、そのうちの3,600人について末梢血サンプルによる様々な免疫学・生化学的マーカーを測定し、さらにDNAバンクを作っているのが特徴である。緑茶との出会いは、2年半前に藤木博太先生が国立がんセンターから埼玉県立がんセンターに移られ、私どものコホートでは緑茶はどうかと尋ねられたのが最初であった。私どもはそれまで今井一枝研究員との二人だけで、コホートのデータの追跡調査やDNAバンクを用いた肺癌の遺伝的感受性の仕事に追われ、コホートのデータの解析もやっと少しずつ始めたところであった。緑茶を中心にデータを解析してみると、緑茶には驚くほどの成人病予防効果があることがわかった。まず、断面的に緑茶飲用と血清成分の関係を検討したところ、緑茶の多量飲用群では総コレステロール、中性脂肪、LDL/HDLコレステロール比などの心疾患の血清リスクマーカーがいずれも低く、心疾患の有病率も低いことがわかった。この結果を昨年BMJに発表したところ、BBC放送や新聞による紹介、問い合わせなど海外での反響が大きく、海外でいかに緑茶が成人病予防の有力なエージェントとして期待されているかあらためて実感した。緑茶とがんとの関係については、コホートの追跡調査の結果を基に、次のような結果を得た。①緑茶の多量摂取群では、がん罹患年齢が他群より高い。②年齢階級別がん罹患率を緑茶摂取量別に比較すると、多量摂取群では加齢によるがんの増加が非常に緩やかであった。③緑茶多量摂取群の年齢訂正がん罹患率は他群より40%低い。④他の生活習慣を考慮した多変量解析でも多量摂取群は低い相対危険を示した。とくに①と②の結果は、緑茶のプロモーション抑制効果を示す多くの実験事実と対応していると考えられる。これに関しては現在論文を準備しているところである。

一昔前であれば、緑茶ががんを予防すると主張しても一笑に付されてしまったかもしれない。しかし、緑茶のがん抑制



一般ボランティアを対象とした長期投与試験で、被験者に緑茶錠剤服用法・試験方法の説明をする研究スタッフ

効果に関するこれまで蓄積された多くの実験的根拠によって、私どもの疫学的観察もそれなりの意義をもって受け入れられる現在の状況がつくられたのだと思う。その意味では、緑茶成分EGCGのがん抑制に関する *in vitro*、*in vivo* の実験→緑茶そのものを用いた実験→緑茶を多飲する日本での疫学的観察→緑茶によるがん予防、という研究の流れの中の一つの場面に少しでも寄与できたことは幸せであった。一方、コホート研究の結果に基づき、次の段階である緑茶を用いたがんの積極的予防にも関与できればと思い、緑茶抽出物の錠剤を用いたがんの化学予防の準備を開始した。がんの化学予防の専門家を中心にして臨床、疫学、生化学が結束したチームによって介入試験を行うのが、本来の姿であると思うが、日本ではそうした体制づくりは難しく、必死で勉強しながらの準備となった。北欧でのβ-カロチンによる介入研究の失敗は、予防物質の作用機序に合った研究対象者の選択、慎重な研究計画、事前の十分な副作用の検討、信頼できる基礎研究の積み重ねなどが、いかに必要であったかを物語っていると考えられる。NCIの専門家も同様の意見である。したがって、本格的介入研究にもっていくまでにどのような研究手順が必要なのか、海外で評価される研究にするためにはどうしたらよいのか、私には勉強することが多く、さまざまに悩み続けてきた。とくに、がんの化学予防の先進国であるアメリカと比べ、我が国ではがんの化学予防に対する研究者の考え方や取り組み、本格的介入までの研究手順の確立、研究費など大きく異なっている。緑茶の場合、

日本のオリジナルな予防物質として世界に通用する介入研究にどう生かしていくか検討している。

緑茶に関する基礎研究はヒトへの臨床応用に足りるだけの十分な蓄積があると考え、私どもは①高品質の緑茶抽出物錠剤の開発、②市販の緑茶のEGCG含量の測定と日常的緑茶飲用によるEGCG摂取量の推定、③コホート研究の結果と合わせて適正な錠剤投与量の決定、④少数ボランティアによる定量・倍量投与の長期負荷試験（副作用とコンプライアンス・マーカーの検討）、⑤200人程度の一般ボランティアを対象とした長期投与試験による副作用の検討を、まず行うことにした。錠剤とは別に日常的に飲用している緑茶というバックグラウンドをどう取り扱っていくのかも、上記の研究の段階の中で考えなくてはいけない問題であった。幸いにして①から⑤までをなんとか終了することができ、緑茶錠剤の副作用に関してはクリアーできたと考えている。

本格的な介入研究を行う前の準備として行うべきことは、まだまだ山積しており、それを一つ一つ順序を踏んでクリアーしていくことが必要であり、そこに学問があると思う。私どもは疫学研究を通して、「ヒトを対象とした研究は人を大切にすることから出発し、それだけの大きな責任がある」ことを骨身にしみて学んだ。まして介入研究については「やってみましょう。結果を見ましょう」という安易な研究の進め方はすべきでないし、初心者だからといって許されないであろう。遅々とした足取りであるが、懸命の努力を続けていることを記しておく。

お茶ポリフェノールカプセル による胃がん予防介入試験

浜島 信之

(愛知県がんセンター研究所疫学部室長)

はじめに

がん予防を研究テーマとしている研究者にとって、介入試験は、検討している予防方法の効果が直接測定できるだけに極めて魅力的な研究手法である。しかし、エンドポイントをがん発生とした場合には、発生頻度が通常非常に小さく、そのために多数の参加者による長年の追跡が必要で、研究費用が高額となることから実施は通常困難を伴う。また、わが国では研究対象者になること自体に対する不安感や抵抗が強く、参加者の募集も容易ではない。更に最近では、研究結果が得られたばかりに損害賠償責任や社会的非難の対象になる可能性も考えておかなければならず、介入研究を計画実施担当することに対し、ためらいを感じないわけではない。

とはいえ、このような問題点を抱えながらもわが国でいくつかの優れたがん予防介入研究が既に進行し、その成果が期待されている。ここでは、愛知県がんセンターで行われているお茶ポリフェノールカプセルによるがん予防介入研究の概要を紹介し、わが国での研究発展に役立つよう情報交換の場としたい。

1. 研究の背景および研究目的

お茶の葉にはポリフェノールが乾燥重量で約30%含まれている。カテキンの名で知られるフラバノールはお茶のポリフェノールの主要な構成成分の一つで、抗酸化作用を有するエピガロカテキンガレート ((-) -epigallocatechin-3-gallate, EGCG) は全カテキンの50~60%を占めている。動物での発癌抑制や、培養人がん細胞での抑制効果が明らかとなり、症例対照研究によりお茶を多飲している人で胃がんや食道がんのリスクが低下していたとの報告があることから、お茶を服用することによるがん予防の可能性に注目が集まってきた。

胃がんの多いわが国であっても、胃がんの発生頻度は頻度の高い男性の高齢者で10万対500程度であり、10年追跡しても発生数は数パーセントに留まる。そのため、お茶ポリフェノールによるがん予



お茶ポリフェノールによる胃がん予防介入試験の参加者の募集説明=愛知県がんセンター病院の内視鏡検査室前待合室

防効果が20~30%ほどしかないとすれば、胃がん予防を検討するために大規模な介入研究が必要となり、現在のわが国の状況では実施は困難と言わざるを得ない。

一方、慢性萎縮性胃炎患者では胃がんの発生が数倍高いということが明瞭となってきたことから、胃がん予防対策のターゲットとして種々の研究が行われるようになった。胃粘膜の萎縮の有無は胃内視鏡により知ることができるが、より客観的で再現性にも優れている検査方法としてペプシノーゲン1 (PG1) とペプシノーゲン2 (PG2) の血中濃度が利用できるようになり、正常胃粘膜から萎縮性胃炎、更に胃がんへと進展する要因についていくつかの研究が行われている。ヘリコバクターピロリ感染が正常胃粘膜から萎縮性胃炎に移行させる促進因子であることがわかったことは大きな前進である。

お茶ポリフェノールによるがん予防機序は明瞭となっているわけではないが、先に述べたように抗酸化作用があることに加え、ヘリコバクターピロリを抑制する作用があり、この2点のがん予防の可能性の生物学的な根拠となっている。

このような背景の上に、慢性萎縮性胃炎患者 (PG1<70ng/mlかつPG1/PG2<3) とその境界域にある受診者 (PG1<70ng/mlかつ3<PG1/PG2<6) を対象にして、お茶ポリフェノールカプセル1年間服用者 (ポリフェノールとして100mg、EGCGとして50mgを含有するカプセルを1日1カプセル服用する群100名と1日6カプセル服用する群100名) でのペプシノーゲン値の変化を検討する介入試験を、愛知県がんセンター研究所長、疫学部、消化器内科、病院検査部の

研究チームによりスタートさせた。プライマリーエンドポイントは、ペプシノーゲンであるが、参加者の半数以上でヘリコバクターピロリに対するIgG抗体を測定しており (現時点での参加者では9割以上)、抗体の変化も比較可能となっている。

本介入研究でペプシノーゲン値の変化の差が2群において観察された場合でも、胃がん発生リスクへの影響を直接測定することはできない。また、お茶ポリフェノールのがん抑制効果が胃粘膜の萎縮とは別の経路で存在するとすれば、ペプシノーゲン値の変化に差がなくとも胃がん発生予防効果は否定できないことになる。これらの点を解明するには胃がん発生をエンドポイントとした大規模介入研究を待たなければならない。本介入研究は、そのような大規模研究を行うべきかどうか、また実施することが可能であるかを検討するための調査と位置付けている。

2. 研究対象

対象は、愛知県がんセンター病院で胃内視鏡検査を受けた者で、服薬を要する疾患を持っておらず、胃が切除されていない、40歳以上70歳未満の男女である。この基準に合致した参加希望者にペプシノーゲン検査を無料で行う。本院で2週間以内に採血検査を受けた場合には、残っている血液を利用し、2週間以内に採血がされていない場合には採血の許可を文書で得た後に採血し、その血液によりペプシノーゲンとヘリコバクターピロリ抗体を測定する。お茶ポリフェノール服用参加資格はPG1が70ng/ml以下でPG1/PG2が6以下の者である。

3. 参加者募集の方法およびインフォームドコンセントの手順

愛知県がんセンターでは外来胃内視鏡検査日である火曜日と木曜日に胃内視鏡検査の説明と注意のビデオ（約8分間）を見せている。この機会を利用して、そのビデオの後に萎縮性胃炎の説明とEGCGの無料提供の説明のビデオ（約8分間）を見せる。ビデオの後には疫学部職員が引き続き参加申込手続きについて説明を行う。これを午前中に3回繰り返して、予約時間の異なる受診者でも1度は説明が聞けるように配慮している。胃内視鏡検査終了後に参加を希望する者に外来診察室で個別面接を行い、適格性を確認した上でPG検査申込書に署名をもらい、採血およびPG1とPG2の検査を病院検査部に依頼する。

再来院時にまたは電話で検査結果を説明し、PG1とPG2/PG2が基準に合致するものに対し、以下の点を説明する。1) 服用するカプセルがお茶そのものから取り出したものであり、服用する者から言えば、お茶を飲むことと同じであること、2) 1カプセルはおよそお茶1杯分であること、3) 服用は1年であり、3カ月毎にカプセルを取りにくる必要があること、4) 副作用には胃部の不快感と睡眠障害の可能性があること、5) 他の薬剤を服用した場合には中断すること、6) 鉄剤との飲み合わせはよくないこと、7) エンドポイントがペプシノーゲン値の変化であり1年後に採血検査すること。これらの説明を書いた「しおり」を同時に配布し、介入研究参加の同意書に記入してもらう。同意書は複写式で1部を参加者に手渡ししている。このインフォームドコンセントのために必要な時間はおよそ15分である。

ISCaCの会員募集

世界がん化学予防学会（International Society of Cancer Chemoprevention（略称ISCaC）が発足し、会員を募集しています。会則と入会申込書は日本がん予防研究会事務局にありますので入会希望の方、問い合わせは事務局までお申し込み下さい。

日本がん予防研究会事務局

TEL:011-241-4550

FAX:011-222-1526

4. 参加の状況

平成7年2月21日から現在まで担当者の出張と重なった6日を除くすべての火曜日、木曜日（祝日等休診日は除く）で募集の説明を行っている。平成8年2月15日までの約1年間で186名の参加希望者があり、適格者のうち102人にお茶ポリフェノールを提供し、1日1カプセル群の募集を終了した。このうち、参加辞退者は1996年4月末日時点で4名である。2名は腹部不快感のため（1名はお茶を飲むと不快感がありカプセルなら大丈夫かと思ひ参加、他1名はお茶なら大丈夫）、2名は3カ月に1度の来院ができないため（1名は腰痛発症、他1名は家庭の事情）である。

適格者の中でどの程度の割合で希望者があるかを推定するために、平成7年2月21日から9月19日までの募集実施52日間で胃内視鏡検査を受けた外来患者の診療録を調べた。同期間に胃内視鏡検査を受けた外来の受診者は延べ2412人であり、男女の数はほぼ同じ、40歳から69歳の受診者は全体の76%であった。胃切除手術（胃がんおよび潰瘍のため）を既に受けていた者は全年齢で男17.2%、女10.5%あり、当日の内視鏡検査所見でがんおよび潰瘍（A₁, A₂, H₁, H₂の者、S₁, S₂は含まず）が診断されなかった40歳から69歳の受診者は男643人、女758人であった。このうち男12.4%、女17.8%に胃ポリープの記載があり、慢性萎縮性胃炎の記載は男29.9%、女26.5%であった。同期間で参加を希望し、参加資格を満足した者は男61人、女59人であった。胃内視鏡検査正常者に対する参加希望者の割合は男で9.5%（61/643）、女で7.8%（59/758）であった。年齢別に見ると、50歳代で最も高くなっており、40歳代で最も低くなっていた。希望者の中にも循環器疾患や糖尿病で投薬治療を受けている者があったことから、希望しなかった胃内視鏡正常者の中にも治療を受けているために自らの判断で希望を表明しなかった受診者もかなり存在すると考えられる。従って、服薬を要する疾病を持たない者に対する参加者の割合は、ここで示した値よりも更に大きいものと予想される。

ペプシノーゲン検査の結果、カテキン無料提供者の基準であるPG1<70ng/mlかつPG1/PG2<6の条件を満たす者は男61人中37人（60.7%）、女59人中49人

（83.1%）、男女合計で120人中86人（71.7%）であった。検査の結果を説明し、カテキンカプセルの服用を実際に開始した者はこのうち男28名、女37名であった。非服用者21人の非服用理由は他の薬剤服用中が後で判明した者8人、考え直し拒否または来院せず12人、がんが診断された1名であった。カテキン服用者の中には、がんの既往者が12人（乳がん7人、子宮がん2人、大腸がん2人、舌がん1人）であった。

5. placebo効果とnocebo効果

3カ月毎にカプセルを取りにくる参加者に話をきくと、反応はいろいろである。小生自身はこのカプセルについてよいイメージをもっていることから（平成6年9月から12月にかけて3カ月間に1日6カプセル服用試験を体験、服用のコンプライアンス92.9%で、体重71kgから6kg減少、中性脂肪323mg/dlから168mg/dl、HDL 29mg/dlから42mg/dl、もちろんこの間に運動と食事制限を同時に実行、現在も1日6カプセル服用中）、服用することがよいというように話をしてしまっているのかもしれないが、このカプセルを飲み初めて胃腸の調子がよくなったと喜ぶ者が数名あった。placebo効果ではなく、おなかを落ちつかせるお茶の真の効果もあるだろうが、気分的な要素も多分にあると想像される。

一方、nocebo効果（悪い結果を信じていると悪い結果となる現象）と思われる事例として、辞退者にお茶ではなんともないのにカプセルを飲むと胃の調子が悪いと判断する者が1名あった。カプセル服用が原因とは考えられなかったが、体調が悪いのに無理して飲む理由もないことから服用中止を指示した。

nocebo効果とは言えないが、研究参加に対する不安を訴えるものがあり、これにも対処しなければならぬ場合があった。ヘリコバクターピロリに対する抗体検査で3+となった者のうち1名は、心配する必要がないと説明しているにもかかわらず、これは何かをしなければならぬとあせってしまい、納得してもらうために説明が更に30分必要となった。がん予防はしたいのだが、カプセルをもらい服用することには抵抗がある参加者があり、一旦帰宅後考え直して参加した者もある。一方、ペプシノーゲン測定の手続きは普通であったが、帰宅後、夫に反

対され、「人体実験」には参加しないと取り消してきた者もあった。

おわりに

1年間で100回ほどの募集説明を行い、100人あまりの参加者を得た。現在の方法では、午前8時30分から11時の2時間半ほどを費やして1名の参加者といったところである。主治医からの勧誘は効率がよいかもしれないが、受療者に不必要なプレッシャーがかかるおそれがあり採用しなかった。効率が劣ってもオープンに研究参加を呼びかけるこの方法のほうがフェアであろうし、また問題が生じる可能性の高い対象者を取り除くことも有効であろう。

希望者の数がその時の雰囲気（小生のパフォーマンスの善し悪し？）により変動することも興味深かった。一人が申込書を手にするると急いで我も我もと受療者が申込書を手にする日もあれば、うさんくさそうに眺め、説明を無視するような空気の日もある。1日7人の申込者が最高で、一人もいないことが2回続くことも時にある。平成8年4月末日時点で、6カプセル群の登録者が11名、100名の参加者となるためにはあと数カ月はかかりそうである。

第19回日本がん疫学研究会 8月26日、名古屋

第19回日本がん疫学研究会（会長・徳留信寛名古屋立大学医学部公衆衛生学教授）が「食生活関連がんの予防」をテーマに、8月26日午前9時から名古屋国際会議場で開かれる。M.Hakama氏（フィンランド）の「世界における無作為割付臨床試験」特別講演、西野輔翼氏（京都府立医科大学）の「がんに対するケモプリベンションの展望」教育講演、一般講演、「食生活関連がんに対する無作為割付臨床試験」パネルディスカッションが行われる。参加料は5,000円。

詳細、問い合わせは事務局へ。
名古屋市立大学医学部公衆衛生学教室内、第19回日本がん疫学研究会事務局

TEL:052-853-8176

FAX:052-842-3830

ASPOについて

小林 博
(北大名誉教授)

アメリカにもがん予防研究会の名のものがある。正式名称はAmerican Association for Preventive Oncology（略称ASPO）である。ただ日本のがん予防研究会（Japanese Society for Cancer Prevention, JSCP）が基礎研究を重視しているのに対し、アメリカのがん予防研究会（ASPO）は実際面、応用面を重視している。

例えばがん発生の疫学でも、社会の階層（収入、教育、人種など）との関係でどのように違うかというようなことから、がん予防のための食生活の進め方、また禁煙運動の進め方など、いずれもbasic researchというよりは実際面でのがん予防に関わる諸問題が中心である。その他、がんのchemoprevention、がんのbiomarker、またがん検診のありかた等々、がんの予防に関わる社会とか人間のための身近な問題を多岐多方面にとり組んでいる。

専門分野別にみると、疫学関係の人が最も多いが、他に内科、外科、病理、精神科の各科のMDのほか、Ph.Dの人達、premedical、或はpost graduateの学生達も多い。本年20回目のannual meetingを3月21-23日、NCIに近いベセスダのHyatt Hotelでもたれた。

がんの科学はbasic science, clinical scienceと、もう一つpublic health scienceの三つから構成される。この意味ではがん発生の社会的要因を解析するとか、がん患者のbetter cureのための条件を解析することも大切なことではある。しかし研究面からすると泥くさいとかレベルが低いという批判もある。

彼等のがんの対策はbasic scienceだけでなく、またclinical scienceだけでもなく、がんに関わる身近な社会科学的な研究が必須であることに自信をもって取り組んでいる。

社会科学的なapproachが日本で果たしてなされるであろうか？すでに日本対がん協会、そして各地域の対がん協会のなかでも取り組んでいるかもしれないが、率直なところ、こういった動きが我々の身近なものとして、或は大きな一つの纏まった研究組織としてあるようには思えない。

日本にはがん疫学研究会がある。また本研究会のようながん予防研究会もある。ともに共通して基礎的研究に重点が置かれ、実際面との距離はアメリカのそれに比べるとかなり大きいように思う。

ヨーロッパにもEuropean Society for Preventive Oncologyがある。既にそれはInternational Societyと名付け、中心課題はASPOに似てともに競合的な関係にある。しかし今やASPOの会員300人のうち一部はヨーロッパからの参加でもある。

ASPOはNCI（National Cancer Institute）の積極的なサポートを受けている。特にNCIは若手の育成に力を入れ、Cancer Prevention Fellowship Programを実施している。またASPOの機関誌はJournal of Epidemiology, Biomarkers & Preventionで、AACR（アメリカがん学会）の発行する機関誌の一つとなっている。

ASPOは、AACRが発展して分離独立したのではなく、もともと独立してあったASPOがJournalを介してAACRの活動の1つになったのである。

— ASPO —

The American Society of Preventive Oncology is an active and growing organization that is striving to: 1) promote the exchange and dissemination of information and ideas relating to cancer prevention and control; 2) identify and stimulate research areas in cancer prevention and control; and 3) foster the implementation of programs in cancer prevention and control.

After attending the 20th Annual Meeting of the American Society of Preventive Oncology, participants should be better able to:

- * evaluate new methods and programs for the prevention and early detection of cancer;
- * review and monitor programs designed to reduce cancer incidence, mortality and morbidity;
- * evaluate the effectiveness of clinical trials in cancer prevention and control;
- * advise health professionals regarding appropriateness of screening procedures in specific areas; and
- * evaluate the effects of global ecological change on public health policy related to cancer prevention and control.

Meetings of the American Society of Preventive Oncology are organized for professionals in clinical, educational or research disciplines who appreciate the challenges of a multidisciplinary scientific forum and who are committed to a comprehensive approach to cancer prevention and control.

国際癌研究機構のがん予防物質評価シリーズ刊行準備会議に出席して

津田 洋幸

(国立がんセンター研究所化学療法部長)

はじめに

世界保健機構 (WHO) の一機関である国際癌研究機構 (IARC) (フランス、リヨン市) は、従来から環境中の発がん物質の評価を行い、その結果を「IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans」として刊行してきた。被検物質の資料の評価に際しては、疫学、代謝、化学、変異原性、発がん、病理等の専門家をIARCに集め、科学的な立場から十分な議論を行い、公正な立場で判定を行っているため高い信頼を得てきた。

一方、近年になり発がん物質に対する暴露を防ぐという受動的立場から、積極的にがん化学予防物質を摂取してがん予防を図ることの重要性が広く認識されつつある。しかし、化学予防物質とはいかなる物質をさすのか、それらの作用と有効度を適正に評価する国際レベルでの指針あるいは基準が明確に示されていないのが現状である。そこで、IARCは従来からの化学物質や放射線の発がん性評価モノグラフに加えて、新たにがんの化学予防物質の評価シリーズの刊行を行うことになった。そのためにがん予防物質に対する一定の評価基準を設ける必要があり、IARCにて準備会議が1995年11月に開催された。この会議でIARCから提案され、討論された評価基準はさらに検討修正が加えられた後、近い将来に「IARC Handbooks on Cancer Prevention」として刊行される運びである。この稿では今回ハンドブック刊行のために討論された評価基準の概要を以下に示す。これはあくまでも要約訳文であること、原文には今後修正が加えられることを念頭に入れていただきたい。

「IARC Handbooks on Cancer Prevention」における評価基準 (案)

ヒトおよび実験動物における発がん予防効果の評価は、がん予防活性を証明する客観的資料の量と質によってのみ判定される。



1) ヒトにおける予防効果 (データは clinical trial にて得られたものをさす)。

1) Sufficient evidence of prevention

被検物質の投与による予防効果が立証され、しかも結果の偶然性、研究の意図的操作 (バイアス) あるいは不整合性は適切かつ確実に除外できる場合。

2) Limited evidence of prevention

被検物質の投与によるがん発生の減少が観察され、予防効果は信頼できると考えられる。しかし結果の偶然性、研究の意図的操作 (バイアス) あるいは不整合性について、それらを適切かつ確実に除外することができない場合。

3) Inadequate evidence of prevention

集め得た資料では、研究の質ならびに一貫性、あるいは統計検定が不十分であるために予防効果の判定ができないか、またはがん予防効果に関するデータが全く得られない場合。

4) Evidence suggesting lack of preventive activity

被検物質の投与とがん予防効果との相関を否定するいくつかの適切な研究がある場合。ただし、がん予防効果がないという結論は、がんの発生臓器、投与条件と用量および観察期間において、当然資料に記載された一定の条件下で得られたものである。

II) 実験動物における予防効

1) Sufficient evidence of prevention

被検物質の投与と予防効果との相関が、腫瘍の発生頻度または発生数 (multiplicity) において確実に証明される場合。

2) Limited evidence of prevention

予防効果が示唆されるものの、最終的評価には至らない場合。

理由は、a) 予防効果はひとつの実験でしか示されていない、b) 被検物質の投与によって、良性腫瘍あるいは腫瘍性性格の不明確な病変のみに発生頻度あるいは発生数 (multiplicity) の減少が観察されている。

3) Inadequate evidence of prevention

研究の質と規模に大きな制約があるために予防効果の有無の評価ができないか、予防効果に関する動物実験データが全く得られない場合。

4) Lack of evidence for preventive activity

検索された範囲内では、被検物質に予防効果のないことを適切に証明する研究結果が得られる場合。

以上の評価基準は基本的には「IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans」で行われている発がん物質の評価方法にならって作成されているところがあり、いくつかの類似点がある。評価を四つのカテゴリーに分類しているところは同様の発想に基づくといえる。しかしながら発がん性の検索は「IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans」に示されているように、被検物質に対する暴露または投与によって対照である健常人、無処置群あるいは一定の背景病変群に比較して統計的に有意に腫瘍性病変の発生の増加があれば、発がん性ありの判定を行うことができ得る。その場合、被検物質がどの臓器に発がん性を示すか、また発がん標的臓器とは別の臓器において全く逆の発がん抑制作用を及ぼすような場合でも、発がん物質であるという評価自体には影響を及ぼさない。

一方、がん予防効果の評価はある臓器に限られることになる。とくに動物実験では、検索の対照となる臓器は一般には予め投与される発がん物質により限定されていることになる。言い換えればがん予防効果が見いだされたとしても得られた情報は限られた臓器内での情報に過ぎないことになる。従って、「Sufficient evidence of prevention」と言えども、限定された臓器についてのみの評価であることが明記されるべきである。

つぎに、被検物質によってある臓器にがん予防効果が見いだされても、別の臓器に逆に発がん性を示す場合の評価が問題となる。例えば、Tamoxifenは乳がんの発生を抑制するが子宮内膜あるいは肝に対しては発がん性を示す。現状ではTamoxifenは「Sufficient evidence of prevention」のカテゴリーに入ってしまう可能性は大きく、誤解を招く恐れがある。このような物質に対しては別のカテゴリーを設ける等の配慮が必要と考えられる。

提起されたIARCの評価基準には、以上の臓器標的性に関わる問題とがん予防物質の発がん性の2点について、評価基準でいかに取り扱うか十分な検討を加えられることが期待される。

(前号より)

発癌予防法開発のための 介入試験の若干の考察

石川 秀樹

(大阪府立成人病センター研究所 10部)

第二章 発癌予防研究の介入試験の考え方

3) 癌の一次予防における第Ⅰ相試験～ 第Ⅳ相試験の定義

新薬の開発における臨床研究は、第Ⅰ相試験から第Ⅳ相試験までである。衆知のことではあるが、癌の一次予防についての私の考え方と比較するために、固形癌化学療法判定基準（日本癌治療学会）に述べていることを、まず略述する。

第Ⅰ相試験とは、少数例による安全性の確認と生体に与える影響の調査であり、通常の薬では健常成人男子ボランティアによる調査である。忍容性の検討、薬物動態学的（吸収、分布、代謝、排泄）検討、第Ⅱ相試験への情報の総括が目的であり、治療効果を明らかにすることは目的ではない。固形癌化学療法判定基準では、抗癌剤など副作用が強く、ボランティアに用いることができない場合には、患者を用いることとされている。

第Ⅱ相試験とは、腫瘍縮小効果など客観的指標による有効性の検討、第Ⅰ相で認められた副作用の他、新たな副作用の出現の有無の検討、有効性と安全性の相関より、至適投与量の設定を検討するなど、全体を総括し有効性を評価する研究である。30症例以上行うよう要求されているが、比較検討の必要性は示されていない。

第Ⅲ相試験とは、第Ⅱ相試験で有効性が示されたものについてさらに対象の数を増やし、有効性と安全性の両面よりその有用性を明確にすると共に、既存の標準的治療法との比較検討を行うものである。その方法として、無作為比較対照試験（RCT）またはhistorical controlsを用いる非無作為比較試験が示されている。

第Ⅳ相試験とは、市販後の副作用調査である。

癌の一次予防の開発に関しても、これらと同様のステップを経る必要があると考える。第Ⅰ相試験と第Ⅳ相試験は癌の一次予防の開発にもそのまま、あてはめることができるが、第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験は予防効果の発現までには長期間要すること、中間指標となりうる癌化の代理指標が少ないこと等の癌の一次予防の特殊性から、ある程度、定義を変えるべきであると考え。私が考えた第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験の定義を以下に述べる。

癌の一次予防における第Ⅱ相試験とは、少数例、比較的短期間の投与試験とする。必ず何かの比較対照を設定することを条件とする。比較する対照の設定は、無作為比較対照試験またはhistorical controlsによる非無作為比較試験のどちらでもよい。原則的に、癌化の代理指標をエンドポイントとし、癌化の有無をエンドポイントにする必要はない。第Ⅰ相で認められた副作用の他、新たな副作用の出現の有無の検討、有効性と安全性の相関より、至適投与量の設定を検討し、全体を総括し有用性を評価する研究である。エンドポイントが禁煙である禁煙活動などもこの範中に入るであろう。また、大腸癌の一次予防研究において、大腸腺腫の発生の有無をエンドポイントとする場合も第Ⅱ相試験となる。

一次予防における第Ⅲ相試験とは、第Ⅱ相試験で有効性が示唆されたものについてさらに対象の数を増やし、有効性と安全性の両面よりその有効性を明確にするものである。ここも比較試験が必要であるが、エンドポイントは癌の発生の有無に限定する。第Ⅱ相に参加していた対象がそのまま第Ⅲ相に移行することも可能とする。第Ⅱ相から第Ⅲ相への移行の方法論については「癌化の代理指標を用いた場合の介入試験の継続方法」にて述べる。

まとめると、予防対策では第Ⅱ相も第Ⅲ相も比較対照が必要であること、エンドポイントが第Ⅱ相は癌化の代理指標、第Ⅲ相は癌の発生の有無となることが特徴である。第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験を分けた理由は、癌化の代理指標をエンドポイントにした研究と、癌の発生をエンドポイントにした研究ではその信頼性に大きな開きがあると考えからである。

4) 一次予防における第Ⅰ相試験

・一次予防の開発に第Ⅰ相試験は必要か
健康食品のような物の開発に、ボランティアによる研究は不要との意見もあると思う。しかし、私たちは実際にボランティアへ小麦ふすまビスケットを投与する研究を行い、小麦ふすまの投与量と便の変化の程度には正の相関は見られず、また小麦ふすまを投与することにより食事内容が変化するという予想外の成績を得ており、健康食品のようなものであっても、食欲以外の目的のため、摂取させる場合には、ボランティアを用いた検討は必要であると考えようになった。

また、ボランティアの研究を行う場合にも、次の点に注意をする必要がある。食物繊維の生体に与える影響を調べるた

め、ボランティアに食物繊維を投与する研究はこれまでも報告されてきているが、これらの研究の多くは、食物繊維の機序を単純に解析できるようにデザインしたexplanatory trialである。即ち、研究期間中は食事をできる限り一定にし、追加で投与する食物繊維の効果を純粹に解析することができるようにしている。しかし、ヒトに食物繊維を多く含む単一の物質を強制的に投与した場合、食習慣や嗜好が変わることも考えられる。我々が行う大腸癌の一次予防のための介入試験では、日常の変化し得る食事をさせながら食物繊維を追加する予定である。従って、介入試験を行う前には、日常の変化し得る食事のままで食物繊維を投与した場合の生体へ与える影響を検討するpragmatic trialを行う必要がある。

ヒトは以前より小麦ふすまを食品のひとつとして摂取してきたので、それをヒトに投与する場合でも安全性に関しては、それほど注意を払う必要はないとの考え方もあるが、我々はそのようには思わない。なぜならば、医師が治療の目的のため、患者に食品を投与する場合、患者はそれを食品とは考えず、薬としてそれを摂取するため、生理的欲求により摂取した場合と異なる影響が生体に及ぶ可能性が考えられる。従って、これまで食品として扱ってきた物であっても、治療や予防を目的に用いる場合には薬と同じ様な手順を経た検討が必要であろう。

・用量設定

癌の一次予防において、健康食品的なものが予防手段の主流となるであろうが、その投与量の決定は難しい問題である。健康食品的な物は、これまでに食品として通常でも摂取されており、安全性も高いため、投与量は多ければ多いほど良いと考えられる場合が多いように思う。例えば、フィンランドの肺癌予防研究では、βカロチンは安全性が高いため、通常食品より摂取されている量の10倍ぐらいの投与量を予防手段として用いた。しかし、βカロチンの投与により肺癌の発生が逆に増加した成績が出た現在、非生理的な量のβカロチンの投与を長期間継続することにより、思いもかけないような作用を来し、肺癌の罹患を逆に増加させたのかもしれないと指摘されている。いかに安全な物質であっても、無条件に多ければ多いほど良い訳ではないであろう。

では、どのように投与量を設定すべきであろうか。私は、投与量は疫学的成绩より求めるべきであると考え。疫学で

得られた成績で、最も発癌の少ない人達の摂取量を知り、かつ対象とすべき人達の現在の摂取量を調べ、その差を投与量の基本値とし、その前後の量を検討することが理論的であろう。

このような具体的な目安がない場合について、次のようなことを考えた。投与すべき成分について、最も摂取量の少ない集団の摂取量と、最も摂取量の多い集団の摂取量の差の3～5倍を、最大投与量の目安としてはどうだろうか。ヒトに対して長期間投与することによる作用は、動物での毒性試験だけでは把握できない因子が多くあると思われるので、このような何かの方針は必要であろう。

設定した投与量をボランティアに投与し、生体に与える影響を詳細に観察する研究が一次予防のための第I相試験になる。その時に、安全性の評価も行うために、設定した投与量の倍量を投与する群も併せて設けると、より有用な研究になる。

我々の小麦ふすまビスケットによる第I相試験では次のようにして、食物繊維の投与量を設定した。日本では1994年に「第五次改定日本人の栄養所要量」にて目標摂取量 safe and adequate daily dietary intake (SADI) として食物繊維を20から25g/day 摂取すべきと設定しており、また日本における食物繊維の摂取量は1989年の地方衛生研究所協議会の報告では国民1人当たり17.5g/day であるので、投与する食物繊維の量は、食物繊維の摂取量がおおよそ目標値の上限と下限の量になるように、追加する小麦ふすまビスケットの量を設定した。日本人の1人当たりの食物繊維は17.4g/day、目標とする食物繊維量は20から25g/day であるので、それより小麦ふすまビスケット25g (小麦ふすまとして7.5g；予定食物繊維摂取量21.1g/day) と50g (小麦ふすまとして15g；予定食物繊維摂取量24.7g/day) の投与量を採用し、第I相試験を行った。

5) 一次予防における第II相試験

・介入試験の種類

介入試験にもいろいろな方法がある。証明したい内容を十分に検討し、最も適切な方法を採用すべきである。一次予防の研究もその他の治療の研究も介入試験の方法は同様であるので、ここでは一般的な内容について述べる。

a) single arm

最も単純な介入試験として、single arm がある。これは比較すべき群を置かず、単純に対象に治療、処置を行うものであ

る。この方法は新しい治療法を開発したときにその有効性の感触を知るために、臨床ではよく行われている。この場合の比較対照はその研究者のこれまでの経験における印象である。これは客観性に乏しく、研究の成績としてはほとんど評価できない。

この方法で評価できるのは、比較する必要がないほど劇的に有効であるもの、例えば天然痘のワクチンや抗生物質の発見などとされている。しかし、一見劇的な効果があると考えられたものでも、思いがけない副作用がある場合もあり、次に述べるような historical controls は設定しておくべきだろう。また、普及後も常に評価を行い、その有効性を再確認し続けるべきである。例えば、ストレプトマイシンのような抗結核薬は劇的効果のある薬であり、比較対照を設定して有効性の評価を行う必要はないと考えられていたが、最近では日本における結核対策の抗結核薬の役割は思ったほど小さくなく、生活環境の改善や栄養の向上の方が大きな役割を占めていたのではないとも言われている。

b) historical controls 設定試験

single arm での研究では historical controls (HC) を設定した方がよい。HC とは研究を行った対象と同じ条件の症例で、なるべく近い時期に経験した症例のことである。HC で注意すべきことは、ある一定の時期を設定したならば、その時期の条件の合致するすべての症例を HC とすべきであることである。都合のよい症例のみを HC とすることがよくないことは自明であるが、適切な HC を無作為に抽出することはきわめて困難であり、バイアスの発生する可能性が高いので、原則として条件の合致するすべての症例を HC にすべきであると私は考える。すなわち HC の条件は、HC を登録する前に決定し、HC の登録後にその条件は変更してはならない。例えば、HC を集めた後に、望んだ成績にするために、HC の症例の内不都合な症例を、いろいろな条件をつけることにより除外してはならない。もし、そのような操作を行った場合には、必ずその事を発表時に明記すべきであろう。

single arm についても参加を呼びかけたものすべてを対象とし、参加拒否例についてもエントリー症例の拒否例として登録し、経過を把握しておく必要がある。この場合の HC は研究終了後、病歴との照合などにより設定することになる。これは single arm の研究を、後日に HC を設

定する事により、研究の質を高めることができる長所があるが、本法の欠点は研究参加者と HC の割り付けが無作為に行われておらず、それによるバイアスが発生することである。

c) Zelen の方法

そこで、その欠点を補うために、研究の開始時点から、無作為に研究の参加を呼びかける群と、HC とする群を割り付ける方法が考えられた。これは、研究開始前に計画を十分に練る必要があるが、患者との関係は single arm とほとんど同様の感覚で行うことができる優れた方法である。この方法は Zelen が報告した方法である。簡単に説明すると、対象とする症例を、先に無作為に2群に割り付けて、1群は治療群とし、参加を呼びかけて評価したい新治療を行う。もう1群は通常治療群とし、研究の説明をせずにこれまで同様の医療を行う。そして両群間を比較することにより新治療法を評価する。この場合の一番の注意点は先に割り付けてから呼びかける点であり、割り付けを行ったからには、必ず治療群では参加を呼びかけ、通常治療群では登録をする必要がある。すなわち、新治療群に割り付けられた患者の参加拒否例が多いとその時点で研究は失敗となる。従って、参加をためらう可能性の高い研究では Zelen の方法は用いることはできない。その他の注意点としては、呼びかけない群の把握を確実にすることがある。

d) Factorial design

無作為比較対照試験として一般に用いられている方法は、一方に調べたい処方を採用しもう一方にプラシーボを用いる方法である。普通、RCT というこの方法を思い浮かべるほど一般的であるが、実際にこの方法の研究はあまり日本では行われていない。プラシーボについては別の項で説明する。この方法の発展形としてよく用いられているものに 2 by 2 factorial design がある。これは2種類の予防手段の両方の評価を行いたい時に用いる方法である。基本は、評価したい予防手段が A と B の2種類ある場合、それぞれの予防手段にプラシーボを設ける。症例を4群に分けて、1群は A の予防手段と B のプラシーボの処方とし、2群は A のプラシーボと B の予防手段の処方とし、3群は A の予防手段と B の予防手段の処方とし、4群は A のプラシーボと B のプラシーボの処方とする。この方法では二つの予防手段を一度に調査でき、比較的症例数も少なくすむ利点がある。

なおプラシーボは必ずしも必要ではない。

e) 上乘せ法

上乘せ法は、二つの予防手段がある場合、その組み合わせの有無をみるものであり、AとBの予防手段があれば、症例を無作為に2群に分け、1群にはAのみの予防手段を処方とし、もう1群にはAとBの両方の予防手段を合わせた処方を行う方法である。この場合、Aの予防手段はその有用性が広く認められているが、現実の医療ではまだ普及していないものを選択する機会が多い。例えば、禁煙活動や脂肪摂取に関する食事指導などである。

f) Positive control

positive controlを用いた方法は、現在最も効果的であるが副作用等の欠点がある処方を対照として選び、その有効性が同等であるか否かを検討しつつ、副作用の発現やコスト、利便性などで有意差があるかどうかを検討する方法である。これは、効果があるものの副作用などの問題の多い処方の改良などに用いることが出来るであろう。この方法では効果の同等性の評価を行うために、比較的多数の症例が必要になる。

g) 用量変更法

用量を変える方法は、予防手段の量を変えて投与し、その効果の比較を行う方法である。この方法は、プラシーボのかわりとして極微量の薬品を用いるときに採用されることが考えられるが、プラシーボのかわりに微量の治療薬の投薬を行うことは以下の理由により望ましくないと考える。一つは予防手段を微量にしても十分に効果があり、大量投与との間で差が出ない可能性がある。また研究者が考える作業仮説では無効であろうと考える量を微量として採用しているため、患者に投与するために作業仮説を説明する時に、正直に言えばプラシーボ同様の問題が発生すると考えられる。

どうしても用量設定型で介入試験を行いたい場合には、用量反応性を観察する研究とすべきであろう。すなわち三つ以上の量を設定し、効果に用量反応性の傾向があるか否かを観察すべきである。

本来、用量をかえて投与する研究の目的は二つある。一つは用量設定の検討である。有効と考えられる量とその前後の量を用いて、最も副作用が少なく、有効性のある量を決定するための研究である。もう一つは安全性の確認である。一

般には実際に用いる量の2倍の量を用いて、安全性を確認する方法であり、第I相試験にて用いる。これらの研究では量をかえて比較する研究は有意義であろう。

・プラシーボについて

私は日本ではプラシーボ（偽薬）を用いた研究は、今後も長期投与研究において主流になることはないと考えている。なぜならば、たとえ研究であっても、研究者自身やその家族が患者の立場になったときに参加したくないと思うような研究プロトコルは行うべきではないと私は考えており、長期間プラシーボを投与されるかもしれない研究には、私が患者の立場になったならば受けたくないと思うからである。私は、短期間の投与研究ならば、研究の趣旨の説明を受け、重要な研究であると判断すれば、子孫のために研究に参加しても良いと思うが、その場合でも研究期間は1年以内であろう。

もう一つの理由に、医療行為を行わないこととプラシーボを投与することは同じでないことが挙げられる。予防法の研究でプラシーボを用いる場合に、『現在の通常医療では何も行わずに経過観察しているだけなので、プラシーボには倫理的に問題はない』と説明されるが、プラシーボ投与では通院の負担や毎日の内服義務、研究に参加することの心理的不安感などがあり、経過観察のみを行う場合より、精神的、肉体的、経済的な負担は間違いなく大きくなると思う。従って、いかにボランティア精神が強くても、長期間の負担を参加者に求めることは不可能ではないだろうか。どうしても長期間プラシーボを用いなくてはならない研究が必要であれば、その負担を十分に考慮し、参加するに見合うだけの利益を参加者に与えるべきであろう。

・なぜ癌の予防法を開発するにはRCTが必要なのか

どのような医療行為であっても、ヒトにおいて、その有効性を正確に評価することが不可欠であり、その評価方法には、薬効試験に用いられるRCTが最善の方法であるとされているので、癌の予防法の開発においても、RCTが必要なものは自明である。しかし、ここであらためて述べるのは、次のような問題点が癌の予防法にはあり、注意を要するからである。

民間療法や健康食品のような物が、癌の予防効果についてとりざたされている。しかし、これらの根拠は疫学的断面

調査のみであったり、動物実験やin vitroの検討しか行われていないような物が多く、ひどい場合には、少数例に投与した時の成績や、作業仮説だけを述べているような物もある。これらはほとんどRCTは行われていない。この様にRCTによるヒトでの有効性の成績がないままで、マスコミなどにより国民にいくつかの予防方法が紹介されているのが、現在の日本の現状と思う。そのため、多くの医師は癌の予防法について真剣に考えないし、一時的にはブームになっても継続しない。従って、このような悪い状況から脱出するためにも、より慎重に科学的な方法で、有効な予防法を見いだす必要があると考えられ、そのためにも、十分に配慮されたRCTは絶対に必要と考える。

6) 予防法の対象

発癌の予防の対象には2種類ある。一つはすべてのヒトを対象とした予防であり、水道水の管理による予防や、全国レベルでの塩分や脂肪分の摂取制限や禁煙の啓蒙運動などである。もう一つは癌に対して罹患する可能性の高い人達（高危険度群）に対して行う予防である。研究レベルで行われるのは、まず、後者の高危険度群に対する予防であることが多い。高危険度群に対して予防法の開発研究を行うことは、比較的少人数、短期間で答えが出るため研究の効率が上がること、多くの場合、高危険度群症例は何らかの疾患を持つ患者であるので、患者の研究への参加の動機づけがされやすく、把握もしやすく、病院という場で研究が可能で、副作用などの発生に即座に対応できること、などより研究として適していると考えられる。

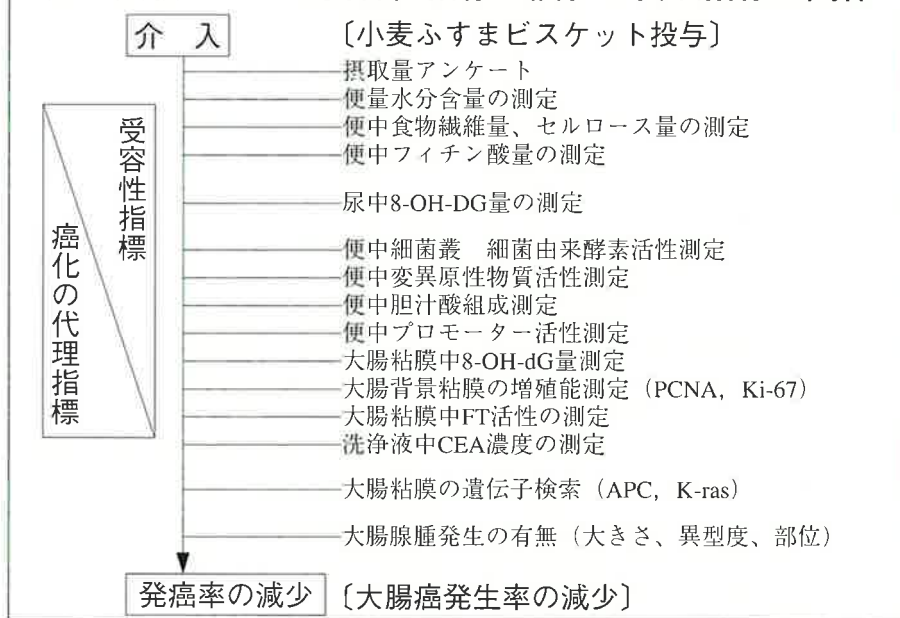
高危険度群に対して予防法の有効性の評価が完了した後に、通常のレベルの危険性のヒトに対してもその予防法が応用できるかどうかを検討し、応用できる場合には啓蒙運動を行ったり、国の施策として普及することになるであろう。

7) 介入の受容性指標と癌化の代理指標

介入の受容性指標と癌化の代理指標はまったく別の指標のようであるが、これらは一連の連続した指標と考えることができる。小麦ふすまを投与する介入を行い、大腸癌予防法を開発する研究を例にあげて説明する（図参照）。

小麦ふすまを投与した場合、その受容性を評価するためには、摂取状況の聞き取りアンケートや便の組成の変化を検査することになる。便の検査としては、1日便量、水分含有量、セルロース量、フ

介入試験における受容性指標と癌化の代理指標の関係



イチン酸量などがある。また、摂取する食物繊維が増加する事により便中の細菌叢は変化するであろうし、細菌由来の各種酵素活性や、細菌による代謝産物である2次胆汁酸や短鎖脂肪酸も小麦ふすまの摂取状況を示すと考えられる。この辺までは介入の受容性指標と考えることも可能であろう。

さらに、フィチン酸の摂取によりラジカルの産生が抑制されたならば、尿中の8-ヒドロキシデオキシグアノシンの量も変化すると考えられる。また、大腸粘膜中の8-ヒドロキシデオキシグアノシンの量も変化するであろう。この辺になると、その因果関係は未だ明らかにされていない。

これらの変化の上に、大腸粘膜の増殖能の変化 (PCNA, Ki67 など) や組織中ファルネシルトランスフェラーゼ活性の変化、大腸洗浄液中のCEA濃度の変化などが起こり、粘膜中の遺伝子障害の発生する程度も減少し、大腸腺腫の発生率も減少し、大腸癌の発生が減少する仮説が考えられる。従って、大腸腺腫の発生や粘膜中の遺伝子障害の程度、粘膜の増殖能の程度などは癌化の代理指標となり得る可能性がある。

この介入から発癌の予防までの流れを表す生物学的指標の内、「介入」に近いものが介入の受容性評価であり、「発癌率の減少」に近いものが癌化の代理指標とすることができ、その境界は明確ではない。科学の進歩と共に明らかな介入の受容性指標の範囲は広くなり、また、癌化の代理指標も確実なものが増えてくるであろう。例えば、肺癌の場合、禁煙することは肺癌の発生を予防することが

これまでの研究で明らかであるので、肺癌の一次予防の場合、肺癌の代理指標として禁煙をエンドポイントにすることもありえる。

ところで、これまでの疫学者が行う介入試験では、この介入と最終的なエンドポイントのみの成績が多く、生物学的指標は介入の受容性指標としてわずかに調べるぐらいがほとんどであったように思う。それに対して、疫学者以外の癌の研究者は、これらの生物学的指標の間の関係の研究だけで、この図のような全体からみた位置づけを十分考慮していないものも多くあるように思われる。このようなこれまでの研究方法は、きわめて効率が悪い。せっかく疫学者が介入試験を行うのであれば人での検体が大量かつ組織的かつ系統的に入手できるので、これらの検体を用いた研究をすることはきわめて有用である。これからの介入試験では、疫学者とその他の研究者が密接に連携を取り合い、介入から発癌率の減少までの生物学的指標をつなげていく研究をすべきであると考え。

8) 発癌の高危険度指標と癌化の代理指標の開発

a) 発癌の高危険度指標の開発

発癌の高危険度指標の開発には断面調査やコホート研究などの疫学的方法と、動物や培養細胞を用いた基礎的方法がある。

・断面調査

胆癌患者から採取した癌以外の検体を測定し、その値を新しい指標として、癌を持っていない者のそれと比較する研究がある。この研究は短期間の間に比較的

容易に検体を収集することが可能であるため、高危険度指標を開発しようとする多くの研究者が必ず行う研究手法である。しかし、この方法の最大の欠点として、癌とその指標との因果関係が明確にできないことがある。癌が存在するためにその指標が変動しているのであれば、当然の事ではあるがその指標は発癌の高危険度指標にはならない。そこで、その影響を少なくするために、進行癌ではなく早期癌を対象にするような工夫をするが、それでもまったく影響がないとは言えない。

そこで、癌ではなく前癌病変を持つ者や、これまでの研究で高危険群であると考えられる指標や因子を持つ者を対象として、開発しようとする指標を測定する研究が行われる。この研究における問題は、開発しようとする指標は、これまでに明らかにされた前癌病変や高危険度指標を越えることはできないことである。つまり、これまでの指標との相関性を調べるだけの研究になるからである。例えば、大腸多発腺腫は大腸癌の高危険群と考えられているので、その背景粘膜の増殖程度を調べ、腺腫を持たない者のそれと比較して、多発大腸腺腫の患者の増殖程度が亢進していた場合、大腸粘膜の増殖程度は高危険度指標になりえる可能性は示唆できるが、それだけならば、腺腫を調べた方が簡便であることになる。逆にいえば、癌の高危険度群の指標として有用であっても、腺腫との相関は強くないこともありえるであろう。

・コホート研究

断面調査の問題点を解決するために、コホート研究は重要である。しかし、コホート研究は結果がでるまでに長期間かかり、多大な費用と労力が必要なため、断面調査で用いる指標を絞りこんでから始めるべきである。

検体を採取して測定を行った集団をコホートとして追跡調査を行い、発癌の有無の割合により、高危険度指標になり得るか否かを検討する。この方法は最も信頼のおける評価方法である。

発癌の有無により解析を行う場合、発癌までの期間がとて長くなるため、発癌の代わりに癌化の代理指標を用いる場合がある。例えば、大腸癌ではなく、大腸腺腫の発生の有無で評価する、等がある。この場合、代理指標でのみの評価であることを忘れないようにしなければならない。

コホート研究では非常に多くの検体の測定が必要であり、かつ長期間かかるた

め、その欠点を補う方法として nested case control study がある。これはコホートの中で発癌したものを症例とし、コホート内でその症例にあわせた対照を設定し、これらの対象について、コホート作成時に採取して保存してあった検体をそれぞれ測定し、発癌の予測が可能か否かを検討する方法である。この方法は、長期間の検体の保存は可能だが、測定に労力を要するような指標に有用である。また、技術の開発にともなって測定できるようになった指標を短期間で評価するには有用な方法である。

・動物や培養細胞を用いた検討

高危険群指標がなぜ発癌の可能性を示すのか、そのことを明らかにするための動物や培養細胞を用いた研究は重要である。その機序についての知見を得ることにより、より効果的な指標の開発が可能になるだろう。

b) 癌化の代理指標の開発

癌化の代理指標の開発には介入試験を行うことが必須である。基礎的な検討で、癌化の代理指標になる可能性を検討することもできるであろうが、理論的に癌化の代理指標になる可能性が高いと考えられても、それが事実かどうかは、介入試験において癌化の代理指標を経時的に測定しつつ、発癌の有無を観察する研究が必須である。ところがこれまでの介入試験では、癌化の代理指標の開発を併せて行った研究はほとんどない。最近になり、短期間で成績が得られる長所に注目し、癌化の代理指標を用いた介入試験の重要性が強調されているが、完全に確実ではない癌化の代理指標を用いた場合の欠点は十分に理解しておく必要がある。

欠点には大きくは二つが考えられる。一つは有効な予防処置を無効と判断する可能性、もう一つは無効な予防処置を有効と判断する可能性である。有効な予防処置を無効と判断した場合、発癌の有無を評価するまで介入試験を継続することは困難になるであろう。また、癌化の代理指標において、ある予防処置が有効であるとの成績がでた場合には、研究を中止しその研究に参加している対象者は、希望があれば有効と考えられる予防処置に切り替えなくてはならなくなる。そのため、その後の発癌の有無をエンドポイントにした研究が倫理的な問題で遂行が困難になる。

これらの対策のために、複数の癌化の代理指標を用いることが提案されてい

る。しかし、複数の癌化の代理指標を開発することは更に困難である上に、多くの場合、代理指標の測定は多大な労力と費用を要するので、介入試験自体の実行が困難になる。これらの問題点を解決するために、複数の癌化の代理指標を用いるのではなく、介入の受容性指標から癌化の代理指標、発癌予防までの関係を矛盾なくつなげるための複数の測定項目を設定する工夫をするべきであると考ええる。

9) 癌化の代理指標を用いた場合の介入試験の継続方法

前述したように、介入試験で癌化の代理指標をエンドポイントにし、ある予防処置が有効であると示唆する成績が得られた場合には、研究を中止して有効と考えられる予防処置を対象者に行う必要がある。従って、発癌の有無まで調査を行うことができず、本当にその予防処置が発癌の発生を予防するかどうか、比較試験による評価ができなくなる。この問題を解決するために、一つの方法を提案したい。

ある予防処置が発癌の予防に効果があったとしても、全例に効果があるわけではなく、それは発癌の割合を減少させたに過ぎない。当然、有効な予防処置であっても発癌する症例もあろう。そこで、介入試験の各群をそれぞれコホートと考え、各群のなかで癌化の代理指標により予防が有効であったのはどの様な症例なのかを明らかにするための解析を、介入試験終了後に積極的に行う。その成績により、有効と考えられる症例を各群より抽出し、その中で無作為割付を行い2回目の介入試験を行う。その場合、対照は1回目の介入試験で有効と判断された予防処置を採用し、それに対して更に新しい予防処置が有効か否かを比較検討する。残りの無効と考えられる症例も集めて再度、無作為割付を行い2回目の介入試験を行う。その場合、対照は1回目を用いた対照と同じにする。これを繰り返すことにより、予防処置が有効な症例の抽出方法を開発しつつ、連続して介入試験を行うことが可能となる。この研究を継続することにより、発癌する症例も観察されることになり、発癌の有無による評価も可能となるであろう。

この方法の問題点として、きわめて長期の介入試験を、複雑な割付で行う必要があること、その管理に多大な費用と労力が必要となること、解析が複雑になること、理想的には参加者全員に比較的適切な予防処置が割り振られることになるので、有効性を過小評価する可能性がある

こと、そのため historical controls などの設定を考える必要があること、などがあげられるが、この方法ならば参加者の同意は得られやすく、実現性のある方法と考える。

10) 癌の予防手段の日本医療における位置づけ

新薬の開発での第 I 相試験とはヒトにおける安全性の確認と薬物動態を調べる臨床薬理試験を指す。しかし、治療薬の開発と異なり、癌の予防手段の開発では食物や食品成分、すなわちいわゆる健康食品的なものを用いることが多い。

一般には、食品とは人類が長期間食べてきたものであり、多くの物質の集合体であり、自然界に存在する天然物である。しかし、ビタミンのように自然界に存在し、人類が長期間食べてきたものに含まれるような物でも薬として扱われている場合もある。また、漢方薬のように天然物であって、有効成分が部分的にしか特定できないようなものでも薬として扱われることもある。それに対して、合成βカロチンのように単一成分であり、合成品であっても薬として扱われていない物もある。

私が考える薬と食品の違いは、薬は特定の目的のため、医師または医療関係者の指示により摂取するものであり、医師または医療関係者の指示によらず、個人が独自の判断で食べるものはここでは食品とする。すなわち、薬局で売っている風邪薬は、風邪を治すことを目的に薬剤師の指示により摂取するので薬であり、健康食品売り場に並んでいるβカロチンの合成錠剤は、目的も明記されておらず、医療関係者は摂取することを指示していないため食品と考える。しかし、医療関係者がβカロチンを特定の目的のために摂取することをマスコミなどを通じて指導すれば、その時点より健康食品売り場に並んでいるβカロチンの合成錠剤は薬になると考える。

平成3年7月に「特定保健用食品」が厚生省により制度化された。特定保健用食品とは「特別用途食品のうち、食生活において特定の保健の目的で摂取するものに対し、その摂取により当該保健の目的が期待できる旨の表示をするもの」のことであり、厚生省は特定保健用食品の審査及び許可を行うことにより責任を持つことになっているため、私の考えでは特定保健用食品は薬である。予防手段として開発された物は、現在の状況ではこの特定保健用食品として認可を受けようとするのが最も多いであろうと考える。

予防手段として患者に投与する場合には、長期に渡って医師の指示のもとで投与を行うことが前提となっており、患者の負担も大きい。癌の予防手段は保険適用薬にすべきではないかと私は考える。しかし一般的には、疾患を予防する薬は保険適用にならないとされているため、発癌の予防を目的とした薬の開発に、企業は積極的にならず、これが発癌予防研究の大きな障害になっている。しかし、次のような考え方はできないだろうか。

健康な人が疾患の発病を予防するために予防薬を服用する場合、治療に対する給付と位置づけられている保険適用薬に馴染まないのは理解できる。しかし、発癌する可能性の高い人（発癌高危険群）はそれ自身が疾患であると考えられることができるであろう。遺伝子の障害や修復機能の低下は、それ自身が『××遺伝子欠損症』や『遺伝子修復機能異常症』など病名として通用する。その病気に対する治療であると、発癌の予防手段を位置づければ良いと考える。

現在の保険制度ではほとんどの成人病はこのような考え方がされていると思う。高脂血症治療薬であるメバロチンを例に説明する。メバロチンは高脂血症を適応症とする保険適用薬である。高脂血症は保健病名であるが、これ自体は病気と言うより検査所見である。血中のコレステロールの濃度が高い状態を長く続けていると、全身の動脈硬化が進展しやすいため、その結果として心筋梗塞や脳梗塞を起こし易いとされている。そのため、血中のコレステロールの濃度を下げることにより動脈硬化の進展を防ぎ、心筋梗塞や脳梗塞を予防することがメバロチンの目的である。すなわち高脂血症という生物学的指標により、心筋梗塞や脳梗塞などのハイリスク患者をひろいだし、メバロチンを投与し、血清のコレステロール濃度を中間指標として心筋梗塞や脳梗塞を予防しているのである。高脂血症薬の他にも、糖尿病、高血圧などの成人病の薬はこのような考え方により治療薬とされているように思う。

これまでに、癌でこのような薬が開発されなかったのは、血圧や血清コレステロール値などのような有用な生物学的指標が、癌では見つけられなかったからであろう。高危険群の指標や予防薬の評価を行う代理指標など客観的指標が見いだされ、予防法が有効であることが証明できれば、その他の成人病薬と同等の扱いになるであろう。

発癌を防ぐことですでに保険適用とな

っているものにC型肝炎に対するインターフェロン投与があげられる。C型肝炎自体はそれほど恐れるものではない。しかし、最近の研究により、成人して感染して発症したC型肝炎の多くは30年前後で肝細胞癌を発生させることがわかってきた。従って、その肝細胞癌の発生を抑制することを目的にインターフェロンの投与が考えられた。今の所、C型肝炎ウイルスの消退を目的とした保険適用薬であるが、真の目的は肝細胞癌にならないことであろう。また、成人病は発症してから治療するより、発症を予防する方が多くの場合、医療費も安いとの指摘もあり、患者自身の生活の質（QOL）も高くなるため、それなりの成績ができれば保険適用薬になることはしごく当然のことであろう。

しかし、保険適用薬にする場合でも、本当に発癌予防に有効であることを証明することが重要である。従って、このような論議は有効性が明らかになってからすべきであるが、発癌予防の開発は薬の開発同様の企業の協力が不可欠であり、企業がその開発に意欲を示すかどうかは現時点でもきわめて重要である。特定保健用食品では、薬の開発における特許などの開発者の保護がほとんどなく、苦勞して開発した企業に十分な利益が還元されず、その情報を利用した企業が得をする可能性が高い。従って、今から保険適用の薬になるかどうかの論議はすべきと考えるし、現在の保険制度でも、適切な生物学的指標を見いだすことができれば、発癌を防ぐ薬は保険適用薬になるであろうと考える。

11) 疫学的に予防法を見いだす方法

急増しつつある癌、頻度の高い癌、高危険度群のわかっている癌、二次予防の馴染まない癌などが一次予防に適した癌と考える。特に、癌の発生率が急激に増加している癌は、増加させていた原因が判明し、その対策を行えば、増加する前の水準に戻すことが可能と考えられるので、一次予防対策の有望な癌である。

12) 予防する対象症例の設定

癌の高危険度群を対象とする場合、対象とすべき条件としては、ある程度の頻度で存在すること、高危険度群である理由がある程度判明していること、完全に有効な対策が判明していないことなどがあげられ、さらに発癌の高危険度指標や、予防効果を評価する代理指標（血液マーカー、種々の増殖の指標、腺腫や異型細胞など）があることが望ましい。

13) 成績の公表

予防法の開発研究の途中で成績が公表された場合には多くの問題がある。

研究途中の成績がマスコミに取り上げられ、予防法の評価が十分でないときに普及すると、根拠が曖昧なため一次的なブームで終わったり、副作用などがあつた場合にも、その対策は遅れがちになるであろう。また、マスコミなどで取り上げられたときに、その他の研究者が元論文を捜して研究報告を読み、この研究で言えることとマスコミなどで取り上げられることに大きなギャップがあれば、その研究者が信頼を失うだけではなく、予防法の研究全体が正しく評価されなくなるであろう。

また、予防効果が有効であると報告されると、その後の研究ではコントロールはその有効であった内容にしなくてはならないことがある。ヒトの研究では、一度有意差のある成績が報告されると、追試することが倫理的に不可能である。

さらに、不確かな情報で予防方法が広まると、コントロールとして設定した群でも、各自が勝手に評価の定まっていないう予防法を行うことが考えられ、正しい評価ができなくなってしまう。

従って、研究者はヒトに対して研究を行っている間は、結論が出るまではその作業仮説は倫理委員会委員などを含む研究関連者内のみで情報を管理し、有効性が評価できていない予防法の内容が一般に広まらないように注意すべきである。

しかし、介入試験はコストがかかり、時間も長期間かかる研究であるため、何回も研究を繰り返すことは不可能であるので、介入試験の研究のプロトコルは、多くの研究者の評価、批判を受けて、最終的に得られた成績が他の研究者に受け入れられるものになるようプロトコル作成の時点より努力すべきである。そのため、基礎的な研究と異なり、プロトコルを作成したら学会などに発表することにより、疫学者など多くの研究者の評価、批判を受けるべきである。

14) 発癌予防研究の目標

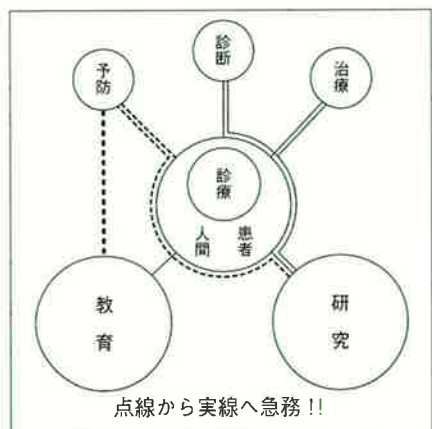
どのような研究でも目標を設定することは重要である。発癌予防の研究の目標は、癌の発症をすべてなくすることが目標ではなく、ある一定の年齢までの癌の発生を減すことを目標とすべきと思う。具体的には、65歳までに癌に罹患する割合を10年後には半分にする、癌全体の戦略としては70歳までに癌で死亡する割合を半分にするを目標にしてはどうであろうか。（次号に続く）

治療から予防へ

小林 博
(北大名誉教授)

医学・医療の一番大切なことは患者を診療することである。病院では疾病の診断、治療が行われている。

一方、大学では病院の診療だけでなく、



く、学生に対する教育が行われ、また将来に向かっての研究が行われている。つまり大学における医学・医療は、教育と研究と診療の3本柱からなっている。

しかし疾病に対する対策は、診断、治療だけでなく、予防が大切なことは皆知っている。予防にまさる治療はないと言われるくらいである。

ところが予防に携わる人たちは、保健医療従事者など一部の人に限られ、しかもこれが医学・医療の重要な位置を占めるようになっていない。これからの医学・医療は予防であると言われながら、なかなかその動きがないのである。

これというも医学・医療全体からみる予防の位置づけがあまりにも軽視され孤児扱われている。これからの医学・医療は、従来の診断、治療に加えて、予防に向かっての診療、予防に向かっての研究、また予防に向かっての教育が大事になるのではないだろうか？

予防効果の歯ごたえは時間がかかりもどかしさもあるが、学問としても予防医学を作っていくために、研究者も教育者もまた診療者ももっと予防への関心を持ちたいものである。

賛助会員への加入に御礼

1995年の日本がん予防研究会の賛助会員は20社21件(NEWS LETTER NO.7に掲載)が加入しましたが、1996年も下記の企業が継続、新規加入されています。1995年会員の継続加入をお願い致します。

◇継続加入

- ・三共 ・日本ケロッグ
- ・日本シャクリー ・堀井薬品工業
- ・ヤクルト本社中央研究所
- ・萬有製薬つくば研究所
- ・大鵬薬品工業医薬学術第1部
- ・ツムラ ・エーザイ
- ・持田製薬 ・大鵬薬品工業創薬センター
- ・日本水産

◇新規加入

- ・江崎グリコ中央研究所
- ・三井農林食品総合研究所
- ・日本老化制御研究所

〈編集後記〉

今回のニュースレターでは本年3月に発刊された前号の編集後記で垣添編集委員が紹介されている1996年1月18日付のNCI releaseの全文の和訳を津金先生にお願いし、津金先生のトップ記事の資料の形で紹介した。βカロチンとビタミンAの大量投与は肺がんの予防には有害、無益の可能性が大きく、現在進行中の化学予防試験ではこれらの投与を中止したというNCI releaseのインパクトは極めて大きく、今後のがん予防のあり方に一石を投じるものである。今回のニュースレターではわが国で疫学者がヒトを対象にして行っている化学予防試験の目的、方法、問題点などを一括して紹介したいと考えていたが、紙面の制約で津金先生、中地先生、浜島先生等が行っておられる化学予防試験のみを紹介することにした。大阪府立成人病センターの石川先生等が行っておられるユニークな化学予防試験も紹介したかったが、石川先生はシリーズ記事を書いておられるので、今号では割愛させていただいた。中地先生や浜島先生等が使用しておられる緑茶の抽出成分については幸い重大な副作用は報告されていないが、日本人の多くが緑茶を飲用しているので、多量の有効成分を服用した場合の「上積み効果」の有無を調べるにとどまる可能性もある。これらの化学予防試験の結果がでるのが楽しみである。

(富永祐民)

第3回研究会は50演題！

第3回日本がん予防研究会(会長・伊東信行名古屋市立大学学長)は8月1日(木)2日(金)の両日、名古屋国際会議場で開催されます。今回は全演題を公募し

たところ50演題(口演34、示説16)が集まり、口演の中から14演題を選びワークショップとしてまとめました。なお参加料は5,000円(懇親会費を含む)です。

● プログラム ●

第1日 8月1日(木)		第2日 8月2日(金)	
9:55	開会の辞	9:40	はじめに
10:00	一般演題 1	9:45	ワークショップII
10:15	一般演題 2	10:00	大腸がんの化学予防
10:30	一般演題 3	10:15	W7~W14
10:45	一般演題 4	10:45	まとめ
11:00	一般演題 5	11:00	
11:15	一般演題 6	11:15	昼食
11:30	一般演題 7	11:30	
11:45	一般演題 8	11:45	
12:00		11:50	
	昼食		
13:00		13:00	一般演題 14
13:05	はじめに	13:15	一般演題 15
13:20	ワークショップI	13:30	一般演題 16
13:35	緑茶成分によるがん予防	13:45	一般演題 17
13:50	W1~W6	14:00	一般演題 18
14:05	まとめ	14:15	一般演題 19
14:20		14:30	一般演題 20
14:35	休憩	14:45	閉会の辞
14:40	一般演題 9	14:50	
14:55	一般演題 10		
15:10	一般演題 11		
15:25	一般演題 12		
15:40	一般演題 13		
15:55			
16:10	示説発表		
16:15	P.1~8 P.9~16		
17:35			
18:00	懇親会		
20:00			

発行 Japanese Society For Cancer Prevention

日本がん予防研究会

会長 伊東 信行(名古屋市立大学学長)

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