

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。この他にも前記バ

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 (50 μ g)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、① β -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50 μ g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。

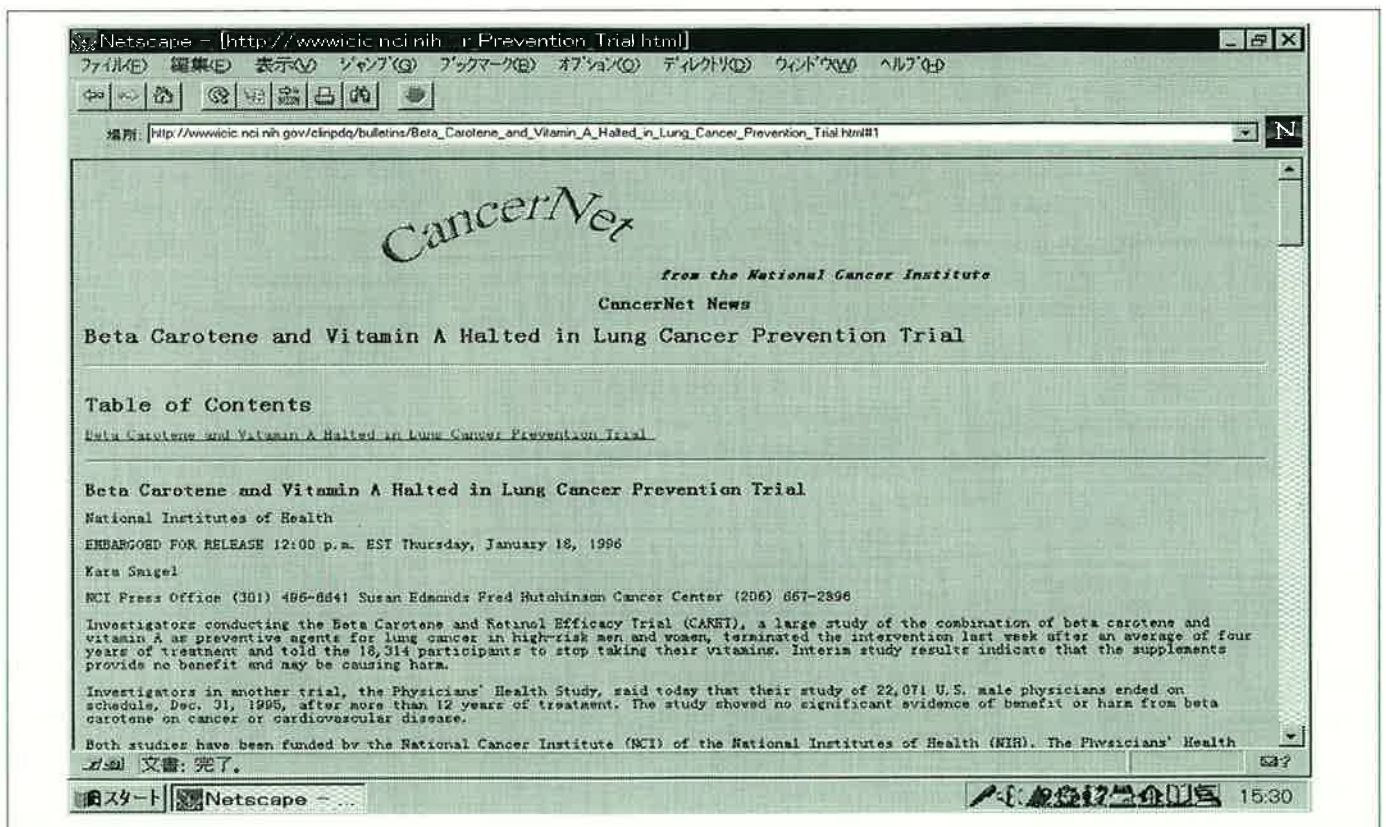
CARET 試験、Physicians' Health Study、ATBC 試験において利益が得られなかったことから、もう一つ別の現在進められ

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、プラスターボード取り扱い、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