

固形癌の疫学

連載 第12回（最終回）

癌の予防研究 - 生活習慣改善と化学予防 -

本連載企画・第12回目執筆

津金昌一郎*

はじめに

癌の治療研究が、治療法の開発とその有効性の評価から成るように、癌の予防研究も、予防法の開発とその有効性の評価とから成る。開発段階としては、実際に人間の発癌や発癌予防に関連している要因を日常の生活習慣から見出すために、ケースコントロール研究やコホート研究などの観察型の疫学研究が行われる。そこで見出されたリスク要因や予防要因については、細胞や動物を用いた実験室での研究によりそのメカニズムなどを裏打ちし、可能性のある予防法として提示される。これまでの「固形癌の疫学」における連載においても、主としてこのようなリスク要因や予防要因を扱ってきたが、多くは状況証拠のみに留まっている（もちろん状況証拠でも、それが質・量共に十分であれば、“确实”と見なされる場合もある）。しかしながら、真に有効な予防法として評価されるためには、治療研究と同様に“その予防法を適用したグループの癌罹患率が低かった”という無作為化比較試験による科学的根拠は、癌予防における最もレベルの高いエビデンスを与えることになる（連載第1回参照）。

1. 癌の予防方法

癌の原因究明のための疫学研究は、これまでに数多くの“癌のリスク要因”を示唆してきた。その最も成功した一例は、肺癌と喫煙との関連を明らかにしたことであり、その成果は禁煙による肺癌予防へと応用され、禁煙運動を積極的に推進してきた米国などでは、肺癌罹患率の減少として観察されるようになった。喫煙以外にも、塩分、赤身肉、アルコール、ウイルスなど、いくつかの癌のリスク要因が示唆され、癌予防のためにこれらリスク要因を避ける (prohibition) という方法が提示されている。

一方、生活習慣と癌発症の関連を調べた疫学研究において、緑黄色野菜や果物をたくさん摂取している人に肺癌や胃癌が少ないことや運動をする人に大腸癌が少ないことなどが示され、“癌の予防(抑制)要因”という概念も生まれ、これら予防要因を積極的に摂ることによる癌予防も提示されるようになった。

さらに、緑黄色野菜や果物による癌予防の1つのメカニズムとして、これらの食物に多く含まれているカロチノイドやビタミンCという化学物質の持つ抗酸化作用が、癌の発症を抑制しているのではないかと考えられるようになり、動物実験・試験管内実験などでもその可能性を

固形癌 の疫学

支持する知見が報告されるようになった。その結果、癌予防のさらなる手段として、予防可能性のある化学物質を積極的に処方・投与していく（prescription）ということに急速に関心が高まってきた。近年、これら癌の予防成分を効率的に摂取するために、精製された錠剤が健康補助食品として広く普及されるようになった。

したがって、癌を予防する手段としては、禁煙や食事改善など生活習慣に関わる行動変容（生活習慣改善）によるものと、ビタミン剤や薬剤などを積極的に服用することによる化学予防（chemoprevention）の2通りが想定される。前者の場合は、一般健康人を対象としてフィールド（地域・職域など）で、後者の場合は、高危険度群を対象として臨床の場（病院・診療所など）において主として実施される。しかしながら、喫煙と肺癌のように関連が圧倒的に強いものでない限りは、その予防法を医療や公衆衛生施策として一般に広める前に、無作為化比較試験などによりその有効性を証明することは、その普及において確固たる科学的基盤を与えることになる。特に、化学予防に対しては害や副作用の可能性がある以上は、このような事前の検証は必須のものとする。

2. 世界における癌予防に関する 無作為化比較試験

癌罹患率の減少をエンドポイントとした無作為化比較試験は、世界中でも多くはない。5年生存率などをエンドポイントとする癌治療の臨床試験とは異なり、癌罹患率をエンドポイントにおいた予防試験は、たとえハイリスク群を対象としても目的とする癌の発症がまれであること、期待できる効果が必ずしも大きくはないこと（ただし、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）、通常は発癌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。

1980年代に入ってから開始されたβ-カロチンを用いた癌予防効果を検証するボランティアによる無作為化比較試験については、これまでに少なくとも4つの結果が刊行されているが¹⁾⁻⁴⁾、いずれも2~3万人を対象として5~10年程度に及んでいる。中国におけるβ-カロチン、セレンウム、ビタミンE投与群における胃癌の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-カロチン（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10年以上β-カロチンを服用し続けても、癌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（ただし、もともと血中濃度が低かったグループでは、前立腺癌のリスクが32%低下している）。また、乳癌高危険度群1万3千人に対するタモキシフェンによる乳癌予防試験では、4年間の投与により乳癌罹患のリスクを約半分に減少させたという結果が得られている⁵⁾。しかしながら、同時に子宮体癌のリスクは逆に増大しているが、その絶対数が乳癌の減少数よりもかなり少なかったため、リスクとベネフィットのバランスでタモキシフェンの乳癌予防効果は有効とされている。

一方、大腸腺腫の罹患率をエンドポイントとした無作為化比較試験の結果が、最近2つ公表された。いずれも大腸腺腫を除去された高危険度群を対象としているが、小麦ふすまを多く含むシリアルを3年間投与した約1,300人を対象とした無作為化比較試験⁶⁾も、低脂肪・高繊維質の食事指導を4年間継続した約2,000人を対象とした無作為化比較試験⁷⁾のいずれも大腸腺腫の再発を予防できなかったという成績が示された。それ以前に刊行されていた大規模コホート研究の成績とも一致した結果であることより、少なくとも米国人に対しては、繊維質の多い食事を多く摂っても大腸癌は予防できないとの考えが大勢を占めるに至っている。

3. 日本における癌予防に関する 無作為化比較試験

日本において、癌罹患率をエンドポイントとして予防効果が無作為化比較試験によって検証し、刊行されている研究は著者の知る限りはない。そのような研究は、数千から数万人の対象者を募り、5～10年間継続して介入しながら癌罹患を追跡する必要があるため、そのための研究組織と研究費の裏づけが必須となる。備品や消耗品中心で、研究補助者に対する社会保障が完備し能力に見合う人件費が支出できない、小規模・単年度（多くて3年）の研究補助金では実施不可能であることは明白である。β-カロチンとビタミンEによるフィンランドでの約3万人の喫煙者を対象とした肺癌予防のための無作為化比較試験には、約50億円の研究費が投じられているという。肺癌の一部でも予防できれば、それに見合う以上の医療費支出や経済損失が削減可能との試算に基づく合理的投資であろうが、投資にはリスクはつきものである。また、日本の医療や公衆衛生分野では、その基盤に経験やメカニズムが重視されてきたという歴史的背景から、いわゆるエビデンスが必要とされてこなかった。治療分野では近年、エビデンスの必要性が認識され、無作為化比較試験に基づく研究が推進されてきている。しかしながら、予防分野ではその規模も大掛かりにならざるを得ないのに加えて、研究者も極めて少ないために無作為化比較試験はほとんど行われていないのが現状である。わずかに治療と予防の間中ともいえる、非環式レチノイドを用いた肝癌患者約90例に対する再発・二次癌予防に関する無作為化比較試験（リスクを3分の1に低減）⁸⁾のように、臨床現場での試験が数編刊行されているにとどまる。

われわれも、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⁹⁾により、日本においても一

般健康人を対象とした、栄養補給剤による癌予防介入研究が無作為化比較二重盲検試験で行い得ると判断し、胃癌罹患をエンドポイントとした無作為化比較試験を計画し実施した¹⁰⁾。地域の住民健診において、血清ペプシノーゲンでスクリーニングした慢性萎縮性胃炎保有者を対象として、ビタミンC (500mg vs 50mg)とβ-カロチン (15mg vs 0mg)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否かを、2×2のファクトリアルデザインで二重盲検・プラセボ使用の無作為化比較試験により検証しようとする計画で、1995年の夏より開始した。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われわれ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、ペプシノーゲンで診断した萎縮性胃炎の保有率の高さと相関していたこと、そして萎縮の進行とβ-カロチン摂取が逆相関すること、そして、対象地域の血漿β-カロチン濃度が他地域の半分程度であったこと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2,000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人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人(73%)の同意が得られ栄養補給剤の服用が行われていた。

ところが、前述したβ-カロチン投与による肺癌リスク上昇の可能性の研究結果を受けて、β-カロチンの投与は中止、ビタミンCの投与は継続、新たな参加者を募らない、エンドポイントを10年間の胃癌罹患率から胃粘膜萎縮の進展など、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、新たな同意を取得して研究を継続している。β-カロチン投与の中止がなければ2,000人の参加者は募れる見込みであったが、逆にそうなった場合、研究費や人的基盤などにおける破綻が起こったかもしれないとも想像している。約600人の参加適格者に対する説明・同意やフォローアップに、想像以上の人材

固形癌 の疫学

の投入と時間を費やす必要があった。

おわりに

癌予防に関する最も質の高いエビデンスは、無作為化比較試験において予防的介入（薬物・栄養素・化学物質の投与、または禁煙・食習慣改善などの行動変容）が癌罹患率を低減させることの証明である。二重盲検やプラセボの使用はその質をさらに高めることになる。統計的に意味のある結果を得るためには、特殊な超ハイリスクでない限り、数千～数万人を対象とした大規模臨床試験を組む必要がある。しかしながら、そのような研究を遂行する基盤は残念ながら現状の日本にはなく、それゆえに研究自体も存在していない。欧米人や中国人を対象とした臨床試験の結果が、日本人にそのまま当てはまるとは限らない。化学物質を補給するような予防法や公衆衛生的インパクトの大きい疾病に対する予防法については、日本人を対象とした研究によって検証されるべきである。

ただし、現実的・倫理的な問題などにより、無作為化比較試験により有効性が評価され得る予防法は極めて限られている。そのような場合には、メカニズムに裏打ちされたコホート研究やケースコントロール研究などの観察型の疫学研究からの知見に基づいた予防法を導入するとともに、その予防効果を罹患率の推移などにより評価してゆくことが望まれる。

シリーズの完結にあたって

第1回の「癌疫学の基礎的概念」において、疫学が研究の方法論の1つであることを示し、癌に関する様々な問題解決への応用例とその現状での成果を続く連載において扱ってきた。癌の実態把握への応用として、地域癌登録に基づく癌の動向や地域・人種差(第3・4回)について、また、人間集団での発癌要因解明への応用として、

主としてコホート研究やケースコントロール研究により明らかにされたリスクファクターについて臓器別に解説した(第5～9回)。また、癌検診(第2回)や癌予防(今回)という介入行為の有効性評価においては、無作為化比較試験を頂点とした疫学研究の様々な手法を用いることにより、いわゆるエビデンス(科学的証拠)が提示されることを示した。さらに、近年その進歩が著しい分子生物学の手法を疫学研究に導入することにより、発癌物質の曝露量や遺伝的素因に関する質問票では把握しにくい正確な情報が得られつつある現状についても紹介した(第10・11回)。

本誌の読者のほとんどは臨床医であろうが、患者さんを対象とした臨床研究において疫学研究の方法論が適切に応用されるのであれば、それは臨床疫学研究であり、いわゆるEBM(Evidence-based Medicine)のためのエビデンスに資する質を確保できるものになる。疫学とは、自由に生きている多様性を有する人間集団を扱いながら科学性を保とうとするための方法論であり、臨床研究の基盤をなす方法論であることを強調し、本シリーズを終えたい。

文献

- 1) Blot WJ, Li JY, Taylor PR, et al : Nutrition intervention trials in Linxian, China : supplementation with specific vitamin / mineral combinations, cancer incidence, and disease specific mortality in general population. *J Natl Cancer Inst* **85** : 1483-1492, 1993
- 2) The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group : The effect of vitamin E and beta Carotene on the incidence of lung Cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* **330** : 1029-1035, 1994
- 3) Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al : Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* **334** : 1145-1149, 1996

固形癌 の疫学

- 4) Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al :
Effects of a combination of beta carotene and vitamin
A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl
J Med* **334** : 1150-1155, 1996
- 5) Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al :
Tamoxifen for prevention of breast cancer : report of
the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel
Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* **90** : 1371-1388,
1998
- 6) Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, et al : Lack of
effect of a high-fiber cereal supplement on the recur-
rence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* **342** :
1156-1622, 2000
- 7) Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al : Lack of Effect
of a Low-Fat, High-Fiber Diet on the Recurrence of
Colorectal Adenomas. *N Engl J Med* **342** :1149-1155,
2000
- 8) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al : Prevention
of second primary tumors by an acyclic retinoid ,
polyprenoic acid , in patients with hepatocellular car-
cinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl
J Med* **334** : 1561-1567, 1996
- 9) Tsugane S, Tsubono Y, Okubo S, et al : A pilot study
for a randomized controlled trial to prevent gastric
cancer in high-risk Japanese population : study design
and feasibility evaluation. *Jpn J Cancer Res* **87** : 676-
679, 1996
- 10) Tsubono Y, Okubo S, Hayashi M, et al : A random-
ized controlled trial for chemoprevention of gastric
cancer in high-risk Japanese population ; the study
design, feasibility, and protocol modification. *Jpn J
Cancer Res* **88** : 344-349, 1997