

## 日本がん疫学研究会

## がん研究における実験と疫学の接近

わが国においても最近のがんの実験的研究者の間に疫学に対する関心が強くなり、疫学者の側からも実験的手法を疫学研究の中にとり入れようという気運がでて来たことは喜ばしい。ウイルス発がんやオンコジンなど細胞レベル、遺伝子レベルでの新しい発見が次々になされ、細胞培養や遺伝子操作などの実験的手法をもってこれらの関与する発がんのメカニズムが次々と解明され、また治療にも応用されようとしている。

これらの実験的手法を疫学にとり入れようとする気運の1つとして、米国NCIのC.C. Harrisらが中心となって開催したAbbott Laboratories-UCLA Symposiumの記録が“Bio chemical and Molecular Epidemiology of Cancer”の表題で出版された。こゝでは実験疫学のゴールを、化学的、物理的および微生物的に発がん性をもつものに、標的細胞が高頻度に曝露されたり、遺伝的あるいは後天的な宿主要因によってオンコジンの感受性が高まり、発がんのハイリスクの状態にあるかどうかを個人のレベルで病態生理学的に証明することであるとしている。そして、これを可能にするものとして、(1)宿主の感受性因子を測定する技術、(2)人間の組織細胞、体液などに含まれる発がん物質を検出する方法、(3)発がん物質に曝露したことを病態生理学的に証明する細胞検索の技術、および(4)発がん物質に対する早期の生化学的あるいは細胞学的反応を測定する実験技術が進歩し、分析疫学との組合せによって、がんのハイリスクにある個人を識別しうるまでになってきたことをあげている。

疫学の側からいえば、個人レベルで極めて微細にわたる実験の技法を適用することに問題もあろうし、また、事実このシンポジウムに報告された内容は最近の細胞レベルや遺伝子レベルでの実験生物学の成果が中心であり、必ずしも疫学を理解し、これへの応用を目標としているとは思えない論文も少なくない。

しかし、このように最近のがん生物学に関する実験の成果を並べてみると、その中から自ずと疫学にアプライし、疫学的研究に新しい目を開いてくれそうな期待のもてるものもある。R. DollやC.S. Muir, E.L. Wynderらの名がR.C. GalloやP.M. Blumbergらの間に見えるので、がんの疫学者と実験生物学者がこのような機会を屢々もち、実験室の成果を第一次予防に結びつける日の来ることを望んでいる。

わが国でも、文部省海外がん学術調査や厚生省がん疫学研究班では疫学者と実験生物学者、生化学者が協同研究を行う場面が増えてきた。これらの研究組織をオーガナイズされた方々の見識であろうか、好ましいことであり、その成果もでてきているように思われる。急速に進歩する実験技術をどのように疫学に反映させるかは困難であろうが、たえず努力すべきものである。

(秋田大学 加美山茂利)

## 病理医から疫学者になってみて

病理から疫学に変わって1年半余になる。疫学という学問は一般になじみがないらしく、未だに免疫学部などという宛名がでてくる郵便物がある。血液、免疫病理を専門として20年も病理をしてきたので、この転向には多くの人がびっくりしたらしく、就任後も多くの人から「何故疫学者などに」と聞かれた。がん疫学の日米の戦力を比較するとエンタープライズと漁船ほどの違いがあり、対がん戦線の中で一番戦力が必要とされている所なのにほとんど戦士がいないから、という単純な動機であるが、やや猪突猛進的な行為であったかも知れない。ここ一年余、がん疫学とは何かという事について暗中模索している。

急性伝染病の研究に疫学が有力な実学であったことは歴史的にも幾多の例があり、現在もAIDS流行を前にして有力な指針を示している。ところが、がん疫学となると急性伝染病でみせたようなシャープな切れ味が鈍るように思われる。一つにはいくつもの原因が複雑に長期間にわたって重なりあひ、しかも宿主側の素因の関与も大きいと思われるようながん発生の機序は急性伝染病のような単純な原因論で割り切れないという点がある。実学としての見地からいえば、がんの原因や発生機序が不明であっても全体的な生活習慣や環境をコントロールすることによって70~80才まで元気に暮らせればそれでよいではないかという考えがある。社会的要請としてはその方が強いかも知れない。がん研究の主流は現在「ヒトのがん学」であるが、「がんを持つひと」の治療研究をもっと視点に入れる必要があり、その点では医療の社会学的アプローチ、例えば心理学者や教育者、ソーシャルワーカー、経済学者、行政官などの参画なしには済まされない。

疫学者が疫学、あるいは公衆衛生学、衛生学という専門分野にとじこもって良しとするのでは、総合的学問としての疫学本来の役割をはたせなくなってしまうのであろう。細胞病理学を打ち立てたVirchowは病理解剖学者でありながら、発疹チフスの流行地を調査して病因を貧困と不衛生と報告し、後にベルリン市長として下水道を敷設もした。日本のがん研究は世界的に傑出している所もあるが、個々の努力にも拘らず評価そのものがない所もあり、他の専門分野と自分とのかかわり、社会と自分とのかかわりを、明らかにして全体をシステム化して行くような研究が不足しているように思われる。

その大きな原因として、自分の分野の研究生活が多忙になり過ぎて他分野の仕事までなかなか目を通せなくなっていること、専門雑誌などが多くなり過ぎて情報過多の状態になっている事等が考えられる。がん疫学ニュースはこの点で会員相互の持つ情報をもっと有効に交換する場にならないであろうか。諸先生のなかにはNCIのMiller博士が私的に発行していたcancer letterをごぞんじのかたも多いと思われるが、あのような短い情報でも、むしろ短く要約してあるからこそ、ずいぶん役にたった面があった。がん疫学ニュース

も今の形は大変立派で発行する手間もかかると思うが、もっと紙質を落としてでも発行回数をふやし会員が読んで紹介したいと思うような文献を2、3行で載せるようにはできないであろうか。あるいは自分の発表した論文の紹介でも良いと思う。がん疫学の研究者のすくない事をおもえばお互いに何をやっているか分かる様にも思うが論文を書く際に国内の研究を正確に引用する為にはやはり何かままとまっていると便利と思われる。文献検索をすれば済むようなものではあるが、専門外のものに付いては論文の質、時局性などについて紹介する人のコメントも付けて頂ければ会員相互のnetworkが有効に生きて来るようになるであろう。将来的には共通のdata baseを利用したパソコン通信網を利用する事を検討するのもよいであろう。

今は時代の大きな変わり目と思われる。がん疫学の新しい役割として各専門分野のはざまを埋め、物事の大小を計量し、国民の健康のために最善の対策を考えるという事が要請されていると思われ、このためには情報を正しく評価し、役だてる事が必要である。幸い幾多の人の援助を得て新しいがん疫学の輪郭がほのかに浮かび上がって来たように思われる。がん疫学ニュースは今までも海外の動向や国際学会の様子など、有用な情報を提供してくれているのであるが、なを一層の発展を期待したい。

(国立がんセンター 渡辺 昌)

## 印象記

### “The Fifth Symposium On Epidemiology and Cancer Registries in the Pacific Basin” に参加して

南カリフォルニア大学 B.E.Henderson 教授 (Kenneth Norris Jr. がん研究所長) が中心となって、1986年11月16日(日)~21日(金)、米国ハワイ州カウアイ島にて、“The Fifth Symposium on Epidemiology and Cancer Registries in the Pacific Basin” が開催された。会議には太平洋に面した14カ国から100人余り(米国約50人、中国14人、日本12人など)の関係者が参加し、記述疫学、分析疫学、介入研究など80余りの研究が報告された。がん疫学研究の重要性を再確認し、今後、発展させるべく新しい疫学研究の流れを感じとって帰国出来たことは、これからがんの疫学研究の推進を目指す者にとって有意義な参加であったと思う。その興奮のさめやらぬうちに印象記をまとめてみた。

記述疫学に関しては、がん罹患率の年次推移が三地域から示された。大阪府がん登録からは1966年以降の各部位のがん罹患率の年次推移が、また上海がん登録からは1982-84年の部位別がん罹患率と1972-74のそれとの比較がそれぞれ示された。さらに、両登録室からは日常生活様式(栄養、喫煙、飲酒など)の推移もあわせて報告された。両地域ともに日常生活様式とがん罹患のパターンが西洋化の傾向を示し、生活様式とがんとの関連性が示唆された。大阪の成績は米国の白人のそれと対比して示されたが、両国における各部位のがん罹患率の差が減少傾向にあるなかで、肝がんではその様相が異なっていた。即ち肝がんの罹患率は大阪で高く、しかも年時的に漸増傾向(男)を示し、日米の差は近年拡大傾向にあった。大阪での肝がん増加要因は未だ明らかにされていないが、生活様式以外の発病関連要因も考慮する必要があると思われた。一方、上海では1982-84の肝がん罹患率が1972-74のそれに比べ男女とも約6%減少していた。HBV ワクチンによる母子間感染防止事業が一部で試みられているが、その効果がすでに現れてきているとは考えにくく、肝がんを減少させている他の要因の解明が期待される。また、上海では子宮がんの罹患率が後期では前期の約20%に減少していた。その要因の一つとして、子宮がん検診と、それを介した衛生教育の普及効果が強調された。

ロス・アンジェルス(County)のがん登録の成績は、白人、スペイン系白人、および黒人にかけて、その罹患率の推移が示された。その中で、男の黒人の若い世代(35-44才)で肺がん罹患率が減少しかけていることが示された。黒人の喫煙者率が減少しつつあるという成績もあり、白人のみならず黒人でも肺がん罹患率の減少が認められはじめたことは興味深かった。上海での子宮がん罹患率、ロス・アンジェルスでの黒人での肺がん罹患率の経年的減少の観察は、がん対策の効果を判定する手段としてがん登録の機能効果を発揮した例として、興味深く聴いた。

分析疫学的研究の中心はケース・コントロール研究で、対象とされたのは肺・胃・食道・結腸・直腸のがん、それに臓器別ワークショップとしてとりあげられた前立腺がん、乳がん、それに Germ cell tumor などである。目新しい視点としては、上海での女子肺癌の研究において月経周期の短い者のリスクがやや高いと報告されたこと、ロス・アンジェルスの白人の前立腺がんの研究で、危険因子の一つとして Vasectomy が見いだされたことなどがある。

しかし、これら個々の研究結果よりも、むしろ、全体を通じてみられた実施方法の堅実さや研究規模の大きさ等から受けけた印象の

方が強い。それぞれの発表、あるいは休憩時間での個人的話合いを通じ、日本でのケース・コントロール研究にはまだまだ欠けているものが多いような気がしてならなかった。たとえば、コントロール群の選定方法が明記されていない疫学の研究論文もあったりするので、最低限の疫学的手法を早く普及しなければならないと考えたりした。言うまでもないことだが、コントロール群によって結果が変わる恐れがあるだけに、その選定は慎重でなければならない。国、地域によって事情が異なると思うが、コントロール群は、一般集団、または病院受診者の中から選ぶべきか、あるいは両者から二組のコントロール群を選ぶべきか、などといったケース・コントロール研究の基礎的手法もきっちりそろえておく必要があると思う。コホート研究の結果が正しいとして、そのコホートからケースとコントロール群をいろいろな場合を想定して抜きとり(nested case-control study)、どの場合が最もコホート研究の結果に近くなるかという確率的比較研究を行うことができれば、今後の疫学研究に益するところ大である。

また、このシンポジウムではインタビューによるデータの分析にとどまらず、血清中のホルモン値を検討するなどのケース・コントロール研究もいくつか報告された。がんの疫学研究がこれから進むべき方向として、検討しておくべき点であると思う。つまり、疫学は疫学として独自の理論体系を組み立てることができるかどうか、むしろその限界を見極めて他の分野の研究に手法を提供すればよいのか、などの点を考えてみる必要があるとは思っている。

コホート研究の発表は、全体では数が限られていたが、結腸、直腸がんについては4つの発表がまとめて行われた。この部位のがんについては、南カリフォルニア大のグループの精力的な研究の結果などから、研究の興味の対象がこれまでの食習慣の他に身体活動性、肥満度、Reproductive History などへと広がってきているようである。ハワイの日系移民約7,000人の追跡調査から、肥満度は結腸がんのリスクを高めるが、今話題となっている身体活動性とは関連がなかったことが示された。更に、白人、ハワイ原住民、及び日本、フィリピン、中国からの移民からなる約4万人の民族別の追跡調査から、アルコール摂取と肥満度が大腸がんのリスクを相乗的に高めることが報告された。南カリフォルニア大学からは、中産階級の白人約3万人(1/3が男)の追跡結果をもとに、アルコール、肥満度、身体非活動性などが結腸がんリスクを各々2倍程度上昇させることが報告され、特にその傾向は左側結腸で強かった。その他、出産回数の少ないこと、人工的閉経との関連も見出された。ニュージーランドからは、血清中のセレン、HDL コレステロールの低値が結腸がんのリスクと関連していることが示された。いずれの研究においても食餌性繊維やビタミン類との関連について検討が行われていたが、明確な陽性結果は得られていなかった。その他、日中共同研究による中国遼寧省と北海道八雲町でのコホートの設定とその経過及び血清中の各種ビタミン類の測定結果などが報告された。

コホート研究に関して特に印象に残ったことは乳がんと脂肪摂取に関する議論である。乳がんと脂肪摂取との関連性については、これまで行われてきた国際比較研究やケース・コントロール研究から一貫した結果が得られていなかった。しかし、米国で最近行われたコホート研究は両者の関連性を示さなかったため、この議論についてはもはや結着がついたという意見が出た。これに対し、米国のコホート研究では研究対象者間の脂肪摂取量の差があまりないため陽性結果が出ないのだという反論も有り、国際比較研究の重要性が再び強調された。コホート研究で陽性結果が出なかったとして議論

の結着がついたとする意見は少し行きすぎのように思われた。また、この議論の中で、介入研究を行う時期についての言及があり、分析疫学研究によりリスク因子、又は防御因子であることがはっきり確定したのち、介入研究に入るべきであるという意見に一致を見た。

がんに対する介入研究は米国を中心に今や少なくとも25の課題で行われているということである。今回は三つの介入研究についての報告があった。①レチノール、リボフラビン、亜鉛などを使った中国における食道がんの予防研究。これは追跡期間が短いため食道がん死亡の予防結果を実際に評価するところまでは至らないが、食道粘膜の細胞小核の出現頻度は減少しており、介入研究の効果のきざしを示している。②中央アフリカのガンビアにおける小児を対象としたHBV ワクチンによる肝硬変、肝がんの予防研究。③シアトルにおける女性の脂肪摂取制限(全摂取カロリーの40%から20%へ減少)による乳がんの予防研究。後者二つは始まったばかりで未だ評価出来ない。

ヒトのがん発生の問題を解決する最終手段でもあり、がん疫学研究者の役割が大きく期待されている一次予防のための介入研究が国際的に試行され始めたことは、若手疫学研究者の研究意欲を十分に奮い立たせる出来事と言える。しかし、一方では介入研究の効果判定の困難性(時間、労力、協力体制を要す)も大きな問題であり、これらの評価を正確に行い得る可能性は、がん登録のような地味で長い基礎的記述疫学研究に負うところが大きい。がん介入研究は重要であり、しかもがん疫学研究者の夢でもあるが、その実施に際しては記述疫学研究や分析疫学研究のみならず、臨床、基礎医学研究による情報をもしっかり整えておかなければならない。介入研究の施行段階を迎えて、記述、分析、介入の三位一体となった疫学研究の必要性を再確認した。

本シンポジウムに参加して、わが国では疫学研究方法を十分にとり入れたがんの一次、二次、三次予防対策の科学的評価を行う基礎が未だ不十分であることを痛感した。これを補っていくためには、今後日本でも疫学研究者が臨床家、基礎実験者など他の分野の研究者と積極的に交流を持ち、お互いが協力し合った学際的研究を推進していく必要がある。

大阪成人病センター	日山 與彦
東北大学	清水 弘之
放射線影響研究所	秋葉 澄伯
愛知県がんセンター	田島 和雄

#### 4. EPILOG の作動に必要なハードウェア

EPILOG の作動には、I.B.M. のパーソナルコンピュータの AT か XT が必要であるが、日本ではコンピュータランド社、エー・アンド・エー ジャパン社などがその販売を行っている。本体、キーボード、モニター、プリンター、MATH CO-PROCESSOR (演算を行うのに必要なハード、10万円前後)、それにソフトウェアの DOS (2.0以上、2万円) など、作動に必要なすべてを含めた価格は、AT の場合約150万円、XT の場合約100万円である。なお、AT や XT とコンパティブルな機種も最近販売されるようになってきており(例えば、エー・アンド・エー ジャパン社のダンディ3000 HD など)、それらは純正の70%くらいの価格で購入することができる。

#### 5. おわりに

疫学研究を行っているアメリカの各地に、それぞれ独自に開発された EPILOG と類似したソフトウェアがあるそうであり、ご存じの方もおられると思う。日本も日本のパーソナルコンピュータが使えるこの種のソフトウェアがあれば、と希望する次第である。

U.S.C. には Kenneth Norris Jr. Cancer Hospital が隣接しており、癌の治療や臨床研究も行っている。Dept. Preventive Medicine の主任教授である Dr.B.E.Henderson はその所長を兼任しており、疫学者が癌研究の中心的存在となっているというアメリカの実情を改めて認識させられた。

(札幌医大公衆衛生 森 満)

## 疫学データ解析用パッケージ「EPILOG」

### 1. はじめに

昭和61年10月下旬から2か月間、Los Angeles にある University of Southern California (U.S.C.) 医学部の Department of Preventive Medicine で勉強する機会に恵まれた。そこで、卵巣癌の患者対照研究のデータを持参したところ、EPILOG というソフトウェアを使用することを勧められ、それによって解析を行った。東北大学公衆衛生の清水弘之先生からも資料を頂き、EPILOG が使用可能であることを知ったので、入手方法などを含めて紹介したい。

### 2. EPILOG の内容

EPILOG は疫学の解析に必要な以下のプログラムを備えている。  
UNIVARIATE--Means, medians, variances, skewness, etc.  
BIVARIATE--Scatterplots, correlation, regression.  
CHECK--Flags missing variables and outliers, etc.  
MEAN--Means, t-test, ANOVA.  
COUNT--n-Way crosstabulations.  
TABLE--Relative risk estimate, confidence limits, etc.  
MATCH--Relative risk estimate, confidence limits, etc. for matched case-control studies.  
LOGREG--Conditional and unconditional logistic regression; stepwise selection of variables.  
RATE--Direct and indirect standardization of rate.  
COHORT--Person-years at risk, observed and expected events by age, etc. in cohort studies.

これらのプログラムは例えば、PROC UNIVARIATE という命令を入れることによって簡単に作動する。また、IF--THEN--ELSE などの条件文や指数関数などの数式を自分で組み入れることができる。

なかでも、MATCH は Miettinen, O.S. による Estimation of relative risk from individually matched series, Biometrics, 1970, 26, 75-86. の中の数式がプログラム化されており、オッズ比の maximum likelihood estimation や exact interval estimations を算出することができる。また、LOGREG は Breslow, N.E. による Statistical Methods in Cancer Research, IARC, 1980. のプログラムが使えるようになっており、conditional や unconditional の logistic regression analysis を行うことができる。

### 3. EPILOG の入手方法

EPILOG は U.S.C. の Dr. Jonathan Buckley が開発したものであるが、現在600ドル前後で販売されており、下記のところから購入できる。

EpiCenter Software. P. O. Box 90073, Pasadena, CA 91109.

学会・研究会の御案内

**第10回 日本がん疫学研究会**

学会長 大野良之 (名古屋市立大公衆衛生学)

下記の要領で、第10回日本がん疫学研究会が開催いたします。  
今回は第10回の記念大会であり、記念行事も予定されております。  
多くの会員各位の御出席を期待いたします。

主 題：がん分析疫学研究 —方法と解析—  
日 時：昭和62年6月12日 (金)  
場 所：愛知厚生年金会館 (名古屋市中種区池下町2-63)  
連絡先：〒467 名古屋市瑞穂区川澄町1  
名古屋大学医学部公衆衛生学内  
第10回日本がん疫学研究会事務局  
(TEL. 052-851-5511)

**第8回 アジア太平洋がん会議**

Chairman : Jim-Pok Kim (Seoul National University)  
September 14~19, 1987  
Main theme : Current status of cancer control and immunobiology  
Conference venue : Hotel Lotte, Seoul Korea  
Special Lectures :  
1. Biological Response Modifiers  
2. Tumor Immunology  
3. Cancer Research  
4. Cancer Prevention  
5. Pathology  
6. Medical Oncology I  
7. Medical Oncology II  
8. Surgery I  
9. Surgery II  
10. Gynecologic Oncology  
11. Radiotherapy  
Secretariat Address : Department of Surgery, Seoul National University Hospital 28 Yunkun-dong, Chongro-ku, Seoul 110, Korea

**第7回 札幌がんセミナー**

Chairman : Kunio Aoki  
July 8~11, 1987  
Main theme : Primary & Secondary Prevention of Cancer  
Conference venue : Century Royal Hotel Sapporo, Japan  
Tentative Program :

July 8	1:30pm	Open-Lecture : at the Hokkaido Shinbun Hall Lifestyle and Cancer Prevention Invitation to Cancer Screening	K. Aoki K. Tamura
	4:00pm	Pre-Symposium Lecture : at Gakujutsu-Koryu Kaikan Undecided Undecided	A. S. Morrison M. Hakama
July 9	1:00pm	Opening Ceremony —— Subject I. : Secondary Prevention of Cancer ——	
	1:15pm	Session I : Kyenote Speech Principle of secondary cancer prevention and formulation of cancer screening strategy.	A. S. Morrison
	2:00pm	Session II : Progress in Screening Technology K. Tamura Y. Kobayashi S. Ikeda C. Kido	
	4:00pm	Session III : Evaluation of screening program M. Hakama H. Yanagawa F. de Waard S. Tominaga	
July 10	9:00am	Session III : (cont.) S. Hisamichi A. Oshima H. Watanabe R. S. Fontana M. Aoki T. Takeda —— Subject II : Primary Prevention ——	
	1:00pm	Session I : Kyenote Speech Basic principle of cancer prevention Session II : Risk factors and reduction of cancer deaths R. S. Ross Y. Ohno H. Shimizu S. Tominaga S. Hino	T. Sugimura
July 11	9:00am	Session III : Experimental study and chemoprevention and vaccination T. Hirota C. W. Boone S. H. Lu R. Sasaki C. H. Hennekens Session IV : Summing-up Comments on presentations of secondary prevention Comments on presentations of primary prevention Summing-up of the symposium Closing Remark	A. S. Morrison M. Hakama K. Aoki K. Tamura

新 刊 紹 介

**癌の臨床 別集**

**「がんの一次予防と二次予防」**

市川平三郎、久道茂 編  
A 5判 329ページ 定価5,500円 篠原出版

本別集は、第7回日本がん疫学研究会(昭和59年6月)で発表された疫学者や臨床家の討論を中心に、さらに医事評論家や経済学者の考え方も組み入れ、わが国のがん対策について、色々な視点から考察したものである。是非御一読下さい。

**Gann Monograph on Cancer Research No.33**

**「Changing Cancer Patterns and Topics in Cancer Epidemiology In Memory of Professor Mitsuo Segi」**

Edited by M.Kurihara, K.Aoki, R.W.Miller, C.S.Muir  
英文B 5判 219ページ 定価8,500円 学会出版センター

本モノグラフは、瀬木三雄先生記念号として、最近の癌の疫学研究、変貌する癌疫学像を中心に企画されたものであります。

尚、本会会員の方には本書を特別頒布価格(6,400円)でお分け致します。別紙申し込み下さい。