

## 日本がん疫学研究会

## 代表幹事辞任に際してのご挨拶

日本がん疫学研究会は、ご承知のように60歳定年制を申し合わせできめております。従って初代の代表幹事、平山雄先生は60歳で交替されましたし、次の青木國雄先生も同様でありました。私は昨年の11月で60歳となりましたので、本年6月12日の日本疫学会をもって交替させて頂く事になると存じます。平成元年7月から約3年間、会員の諸先生方のご協力により大過なく過ごしてきた事に深く感謝申し上げます。また充分なお役に立ちえなかった事をお詫び致します。退任のご挨拶として、がんの疫学的研究の益々の発展を願い、以下若干記してみたいと思います。

ご承知のように本年の1月末に、日本疫学会学術総会を福岡で開催致しました。私はその際私の過去の研究を顧み、将来の疫学研究の益々の発展を願って講演をし、その最後に「疫学の発展を考える」と題した2枚のスライドをお示しました。しかし、何分時間的制約があり、充分意をつくせなかったかと思えます。今回改めて私見を述べさせて頂き、諸先生方に何らかのお役に立てばと存じます。なおこれにはある方からのお勧めがあり、それが大きな動機となっている事を付記します。2枚のスライドは次の通りです。

## スライド1

## 疫学の発展を考える(1)

学際的研究  
臨床医学、基礎医学  
行政、多施設共同の研究  
情報の正確性  
正確性の評価検討  
偏りのない情報  
作用機序の解明

## スライド2

## 疫学の発展を考える(2)

公衆衛生大学院  
大学の設立  
研究費の大幅な増額  
介入研究の実施  
疫学地平線の拡大

スライド1について言えば、まず学際的な研究が必要な事は言う迄ありません。例えば、肝細胞がんの成因に迫ろうとすれば、C型肝炎ウイルスに関するここ数年の、がんウイルス学の非常な進歩を抜きにした研究は考えられません。臨床医学、基礎医学の多くの分野との関係、或いは行政システムにのった共同研究が必要でありましょう。多施設の疫学者が共同で行う研究も必要になります。これについての好例は、青木先生を中心にスタートした大規模コホート研究があげられましょう。

次に記した情報の正確性は、時には看過されがちです。化学実験を行う際に、試薬の純度に細心の注意を払う事は言う迄ありません。ヒト集団を対象とした疫学的研究でも、得られた情報の正確性に関する評価が大切です。reproducibility や validity を押さえておく事が重要と思われれます。

偏りのない情報を得る事に関しては、疫学者すべてが悩み、努力している事で、詳述の必要はないかと存じます。

作用機序の解明は、今日迄兎角見過ごされてきました。疫学者自身が行うのは難しいかも知れませんが、自分自身で、或いは適切な共同研究者を得て、作用機序の解明に取り組むのは重要です。私がお世話させて頂いた厚生省がん研究助成金「疫学班」でも、疫学者の他に病理学者や生化学者に入ってもらって、メカニズムの解明にも努力しました。

スライド2に移ります。

世界各国で多くの School of Public Health、公衆衛生学部という大学院大学の存在は、自明の事となっております。戦後の日本から多くの公衆衛生関係者が、海外、ことに米国の School of Public Health で教育を受けました。現在米国では約20の School of Public Health が存在すると思われれます。我が国も公衆衛生学部を設立すべき時期が、非常に遅れてはいますが現在来ているのではないのでしょうか。公衆衛生学部当然存在する疫学教室、生物統計学教室が、がんの疫学の発展にも大きな力となる事は言う迄ありません。

我が国の研究費の貧困さは、最近マスコミを通じて取りあげられ、世人の関心を呼んでいます。大学の講座研究費は一講座300万円とか、極端に低いのが現状です。科研費その他に頼らざるを得ませんが、狭い門である事に変わりありません。米国のNCIの予算が約2300億円です。一つの例として、私がハワイ大学がんセンターにいる時自由になった研究費は、約20年前の事です。年に50万ドル、当時の為替レートで約1億5千万円でした。但し米国の研究費には人件費を含むので、直接の比較は困難ですが、研究費に大差があるのは事実です。

がんの分野で、発がんを促進する形での介入研究は無論不可能ですが、発がんを抑制する多くの介入研究が海外で開始されました。日本でも介入研究を行う必要があると思われれます。但しこれは多額の研究費を要し、困難性はありますが、因果関係の証明は究極的には介入研究に迄行くのではないのでしょうか。

疫学地平線の拡大。疫学の対象は、記述疫学や分析疫学にとどまりません。近年がんのスクリーニングの評価に疫学の威力が発揮されているし、医療政策の決定、その他多くの分野で疫学の出番は多い、と思われれます。

以上代表幹事を辞任させて頂くに際し、がん疫学研究の発展を願い、若干の私見を記した次第です。がんの疫学的研究は、多くの若手の方々の参加を得、近年非常に盛んになってきましたが、その将来性についても洋々たるものがあると考えております。諸先生の益々のご健闘と、がんの疫学の一層の発展を願っております。

(代表幹事 廣畑 富雄)

## V F 通信

《Veteranからのメッセージ》

## 手よりも足を

山本 俊一  
(聖路加看護大学)

最近の疫学は、情報科学の一分野ということになったみたいで、コンピュータなしには疫学の研究は考えられなくなった。そのため、例えば、疫学の研究には随分お金がかかるようになったらしい。

これについて申し上げたいことがある。バーキッド腫瘍の発見者デニス・バーキッドは、いつも私にこう言っていた。「私がああを発見した時の研究費は数百ドルで足りた。アフリカ全土の病院に往復ハガキを出すだけだったから」。

私は、知らず知らずのうちに疫学者ということになってしまったが、その理由は、若い頃十年間ばかりつつが虫病の研究に従事したためである。

あれは野外研究だった。私は作業服を着込み、マウスの飼育箱、野鼠の捕獲用具（パチンコ、金網）と解剖用具などの荷物を持ち、満員列車に乗り込み、現地到着後は保健所のお世話でジープで山野を駆け巡りながら野鼠生息地を探し、暗くならないうちに適当な場所を見つけてパチンコ等を設置する。翌朝は早く起床してパチンコを回収し、捕獲された野鼠を保健所の検査室で解剖し、作製した脾肝乳剤を実験用マウスに注射する。この仕事が終わると、直ちに次の地点に移動して同じことを繰り返す。その数日間はジプシーの生活であった。

こうして大学の研究室へ帰ってくると、朝から晩までマウスからのリケッチア分離に忙殺される。こんな生活が10年間続いた。

行動範囲は、八丈島、鳥島、佐渡島、隠岐島などの孤島を含めて、北は稚内から南は指宿まで、踏破した府県は40近くにのぼった。この間は、ずっと足ばかり使っていた。

ところで、この話を衛生学会でしたところ、岡山大学の大平昌彦教授は米国疫学協会のバッジを見せて下さった。それは、なんと、靴の裏だった。米国でも疫学と言えば足なのである。

手を使ってコンピュータのキーばかりを叩き、歩くことをしない疫学者は、そのうちに足が地につかなくなり、空中楼阁を追い求めた結果、空中分解に終わる恐れなしとしない。

以上、日本の疫学の将来を思って苦言を呈した。暴言をお許しいただきたい。

《Freshmanから一言》

## SYMPATHETIC CRITIC

坪野吉孝  
(東北大学・医・公衆衛生学)

人口2万ほどの農村の病院で内科の臨床をした後、現在は東北大学公衆衛生学教室に大学院生として在籍しています。久道茂教授のご指導の下で、胃がん検診のX線診断の研修を受けながら、がん検診を始めとする保健事業の評価に関する研究を課題として勉強しています。

学部生の時に、当時教室の助教授でいらした清水弘之先生にFletcherの“Clinical Epidemiology”と一緒に読んで頂いたのが、疫学の世界に入る最初のきっかけでした。だから自分にとって保健事業の「評価」といえば、まずは臨床疫学的方法論を活用して行う評価を意味しています。しかし現状では、保健事業の臨床疫学的方法論の必要性や意義が、関係者の間で十分に共有されているとは言えません。熱血的な現場至上主義と抽象的な方法論至上主義の対立という情景には稀ならず遭遇しますし、とりわけ現場のpractitionerにとって「疫学的方法論」とは一種独特な心理的防衛反応をひきおこす言葉のように思われます。

以前読んだ健康教育の評価の方法論に関する米国の教科書の中に、「evaluator は“sympathetic critic”としての役割を果たす必要がある」という趣旨の記述がありました。sympathetic であることとcriticalであることという、一見相反する態度がひとつに結びつけられている点が面白いと思いました。この教科書によれば、practitionerがevaluator をoutsiderとして扱ったり、decision makerが優れた研究デザインのevaluation research の結論を無視したりという状況は、米国でもむしろ一般的なようです。したがってこの“sympathetic critic”というモデルもあくまで理想像であって、米国の健康教育のevaluator が現実に演じている役割を表現しているものではないようです。

evaluator がsympathetic criticとして認知され活動するのは、日本でもなかなか容易ではなさそうです。というのもsympathyは過剰同調に、criticは局外者の一刀両断に陥る危険が常にあるからです。知に働けば角が立つ。情に棹させば流される。とかくに人の世は住みにくい、ということでしょうか。

現行の保健事業の大半は、老健法などの法律に基づいて実施される公共政策です。したがって科学的な方法論を適用して事業の有効性を判断すれば評価が終了するというものではなく、評価が行われる社会-政治的な文脈や研究結果が政策に与える影響も、それ自体分析の対象にする必要があります。そこがevaluationの疫学とetiologyの疫学の相違で、難しくもあればchallenging でもある点だと思います。

保健事業というひとつの社会事象を素材として、science とpublic policy の相互関係を考えていきたい。さらに願わくばsympathetic criticというevaluator の役割モデルを追求していきたい、というようなことを考えています。

## 病理学者がみたがんの疫学

愛知県がんセンター研究所・富永祐民

前号のNEWS CASTに「がん疫学に対する風と目」というタイトルの小文を書かせていただいた。前回登場していただいたのは山村雄一先生と杉村隆先生のお二人であった。両先生共に生化学者であるため、発がん因子をイニシエーターやプロモーターのように「物質」としてとらえようとしておられる。また、それらの発がん性「物質」の作用機序や強さを「動物実験」によりきれいに調べておられる。疫学では発がん因子をイニシエーターやプロモーターのような物質としてとらえることが困難なために、「危険因子」として扱い、その強さを「相対リスク」として表現する。また、疫学では「人」を対象としているため、動物実験のように他の因子をきれいに制御することが困難であり、探索的手法で危険因子を探りだそうとする。どうやら両先生は疫学をご自分の生化学や実験医学の立場でみておられたので、疫学に対して前回の小文で紹介したようなご意見があったのではないかと考えられる。

今回は病理学者に登場していただく。最初に登場していただくのは胃がんの病理で有名な長与健夫先生である。長与先生が愛知県がんセンターの研究所長をしておられた頃（数年以上前）、小生は疫学部長をしていた。当時外国では盛んにがん予防のための介入試験が行われていた。ある時、長与先生は小生に「富永さん、もっと分析疫学をやって下さいよ」といわれた。疫学部ではいくつかの「分析疫学」をやっていたので不審に思い、「どういふ分析疫学をですか」とたずねたところ、長与先生の頭にある「分析疫学」はどうやら血液や尿などを使ってがんの原因を分析する研究という意味であることがわかった。つまり、長与先生は我々疫学者がいう分析疫学を、「実験室で分析する疫学」と理解しておられたようである。小生はただちに長与先生が希望されている分析疫学を開始しなかったが、とりあえず研究所のセミナーで疫学とはどういう学問であるか、どのような手法で研究しているか、疫学の目的は何であるか等について説明した。

次に登場していただくのは愛知県がんセンターの前研究所長の西塚泰章先生である。西塚先生も病理学者であるが、むしろ優秀な生物学者といった方が正しいかもしれない。西塚先生は小生が胆道がんの疫学的研究の結果を研究所のセミナーで発表した時、最後に一言小声で「バイオロジーがありませんね」とつぶやかれた。その真意はわからなかったが、小生は疫学ではいろいろな危険因子候補について対象疾患との関係を調べ（ふるいにかけて）、統計学的に有意にリスクを高くするか低くする因子を、作用機序を十分考えずに、危険因子であるとか防御因子であるかといってしまうくらいがあるからではないかと理解した。特にこれまでの医学・生物学的常識で考えて理解できる結果であれば危険因子または防御因子として受け入れられ易いかも知れないが、「脂っこいものをよく食べる人の方が胆嚢がんのリスクが低い」とか、「間食をする人は胆嚢がんリスクが低い」などと、これまでの常識では理解しがたいことをいうと、聞く方

はまず「何故か、どのような作用機序で？」という疑問を抱くに違いない。セミナーや学会発表ではわざわざ質問でもされない、いろいろな危険因子の作用機序まで説明しない（十分な時間がないこととわからないために）。せいぜい論文の考察で「これらの結果はこのように理解し得る」とか「作用機序は不明であり、今後の研究で明らかにする必要がある」などとごまかしてしまうことが多い。この点は反省しなければならないと思う。ちなみに、上記の結果についての我々の解釈は「脂っこいものを食べたり、間食をして、胆嚢に胆汁が長期間濃縮してたまらない状態の方が胆嚢がんリスクが低くなるのではないか」である。これも一つの解釈であり、あまり断定的にはいえない。むずかしいのは全然考えないのもいけないし、考えすぎてオーバーな解釈をするのも行き過ぎである。

ついでにもう一人病理学者に登場していただく。この病理の先生は以前愛知県がんセンター研究所の病理学部におられた方で、その後衛生研究所を経て、現在は保健所長をしておられる。昭和52年に小生が愛知県がんセンター研究所の疫学部に移った直後の頃、その先生と雑談をしていると、「疫学はフィールドで仕事をされますね」といわれた。小生は愛知県がんセンター研究所へ移る前にどのような研究をしようかとあれこれ考えたあげく、循環器疾患の疫学調査のように、3千人や5千人程度の地域住民を対象にしてフィールド調査（検診を中心とした断面調査）をしてみたところで、最も頻度の高い胃がんでさえせいぜい数名くらいしか見つからないだろうし、いきなり大規模なコホート調査もできないから、とりあえずフィールド調査は止めにして、その他の方法でがんの疫学的研究を始めようと思っていた矢先であったので多少めんくらったことを覚えている。小生は愛知県がんセンター研究所へ移るまではがんの疫学は全く経験がなく、医学部を卒業してから十数年間日本とアメリカで循環器疾患の疫学をやり、引き続き、2、3年間環境庁で環境保健問題に取り組んでいたもので、がんの疫学は勝手が違った。循環器の疫学者がみたがんの疫学についても紹介したいし、がん疫学の仲間でも小生の考え方が違う人がおられるので、それらの人々の意見や考え方も紹介したいがまた誌面切れになってしまった。NEWS CASTの編集者のお許しが得られたら、この続きをもう一度だけ書かせていただきたいと思います。

## 臨床病理疫学研究会のご案内

日時： 毎月第一土曜日 14時～17時

場所： 国立がんセンター研究所1Fセミナールーム

### 平成4年度のテーマ

- 5月9日\* 循環器疾患 (\*第2土曜日)
- 6月6日 遺伝疫学における数理的方法
- 7月4日 疫学の将来を語り合う十ピアパーティ
- 10月3日 癌学会総会のレビュー
- 11月7日 男性乳癌
- 12月5日 がんの一次予防

問合せ先： 国立がんセンター研究所疫学部

## Li-Fraumeni 症候群の病前診断

" Workshop on Pre-symptomatic Testing Germline p53 Mutation in Cancer Families" 1991年 5月と11月の 2回にわたって米国の NCI と National Center for Human Genome Project が sponsor となって開催された会議の名称である。参加者は、提唱者の Li 等 Science の論文の著者の遺伝疫学者と分子生物学者のほか、患者代表、臨床家、生物統計学者、倫理学者、法律家、教育学者、行政官、Human Genome Project の代表、Hunchiton 舞蹈病での病前診断の経験をした精神科医、等包括的な構成メンバーであった。 私たちも小児の副腎がんを発端とする 2 家系で、p53 の germ line mutation を持つ家系を報告し (JNCI in press) 2 回の会議に参加する機会を得たので報告したい。肉腫・乳ガン・脳腫瘍など様々ながんを優性遺伝で子孫に伝える Li-Fraumeni 症候群はその定義自体に問題があった。いまや、例外はあるにしても、「体細胞レベルで p53 遺伝子が一方は野生株であるが対立遺伝子に突然変異のみられる好発癌家系」という共通項でくくれるかもしれない症候群となった。

ここで、ある個人がこの癌家系症候群のメンバーと同定される検査があるとすればこれを受けることをまだがんにはなっていない個人に勧めるべきかどうか問題になる。

ただ、現在では Li-F 症候群の家系内での p53 の頻度や一般人口の中の遺伝子頻度も分かっていない研究段階である。しかし、この段階のうちで、「まだがんになってはいないが罹患し易い人を一般人から識別することの是非」をあらゆる予測をして討議をしてみる、沢山の討議をへてから有意義と認められなければ実行に移さないという慎重な研究姿勢に感心した。初会合では、倫理的問題が中心になった。まだ特異度・鋭敏度などの数値は予想、仮定での分析であった。父親、同胞をがんでなくし、自分自身も子どもの頃から、3 種類のがんを克服してきたという患者代表の婦人ははじめの研究の被験者で陽性であった。彼女は自分の体験を通してやはり 3 人の自分の子どもについて調べてほしいと語った。癌体質が 50% の確率で確実に伝えられるという現実から逃避するより真実を知り、将来計画を建てたいと思うというのだ。

第 2 回の P53 germ-line mutation の会合では、「典型的家系でも p53 の変異を持たないこともある」ことの議論が中心となった。このことの説明は、1. SSCP 法でスクリーニングを行なった領域以外、あるいは p53 以外の遺伝子に変異がある可能性があることと、2. P53 germ-line mutation は Li-F 症候群を引き起こすメカニズムの一部にすぎないとする説明の 2 つがある。

Strong は 1) 大家系のメンバーとしてではない (セレクトされていない) 若年のがんについて調べてみることを。

2) 家系の中では浸透率を調査することの重要性を強調した。たぶん Li-F 症候群は heterogenous なものであろうという印象が強くなってきた。倫理的問題も討論されたがもう少し真実がわかってから再討議しようということになった。今の段階では 本家系内のがんのリスクについてのカウンセリングのガイドライン作りは尚早である。

分子生物学者たちは、世界のデータ、出来れば検体は、一カ所に取りまとめて検討すべきだと主張した。

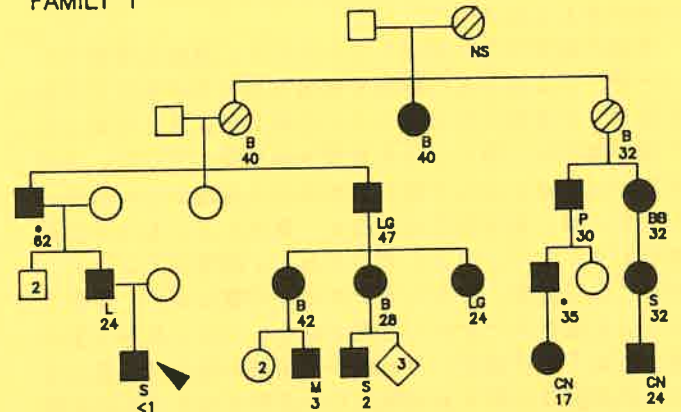
日本の現状では家系調査から検体採取、材料の保管まで一主治医が行わなければならない、また、逆に言えば、家系が一診療科に私物化されていることが多い。わが国でも病歴管理の中央化から一歩進んで、システマチックな遺伝疫学研究体制が生まれるようにのぞむものである。

(国立小児病院 血液腫瘍科 恒松由記子)

## Epigraph 7

## Li-Fraumeni Syndrome

## FAMILY 1



Li, F.P. and Fraumeni, J.F. によって1969年に最初に報告された家系のその後の追跡調査結果を示す。肉腫 S、脳腫瘍 CN、乳癌 B・BB、白血病 L、肺癌 LG、他癌 M、部位不明癌 NS、重複癌\*。第17染色体の短腕に位置する癌抑制遺伝子 p53 の異常の遺伝により、多種の癌が同一家系内および同一個人内に、比較的若年に発生する。

出典：Cancer Res. 48, 5358, 1988.

## 第 15 回日本がん疫学研究会

会長：大島 明

主題：がん予防の実践とその疫学的評価

日時：平成4年6月12日(金)

場所：コミュニティプラザ大阪コンポホール

発行

日本ガン疫学研究会

事務局 〒464 名古屋市千種区鹿子殿1-1 TEL 052-762-6111

愛知県がんセンター疫学部 気付 振替口座 名古屋1-37001

編集責任者

清水 弘之

小川 浩