

赤の強いポリープがみられる。ポリープの密度、大きさはさまざまであるが、密生することが多い。介在粘膜にも浮腫状で発赤を伴う炎症所見がみられる。組織所見では、腺管の過形成・拡張がみられ、粘膜固有層の間質には高度の炎症性細胞浸潤と浮腫がみられる。胃、大腸の腺腫、癌の合併は比較的多い。

消化管病変のほかに、外胚葉の病変として、脱毛、皮膚色素沈着、爪の萎縮、白濁などがみられる。低蛋白血症、低アルブミン血症は多い。血清電解質異常がみられることもある。

副腎皮質ステロイドが奏効することがある。栄養改善のために完全静脈栄養法や成分栄養法が行われる。癌を認めた場合には、通常の癌と同様の治療を行う。予後は比較的良好である。経過とともに比較的短期間に縮小・消失するものが多い。

3. Peutz-Jeghers 症候群 (Peutz-Jeghers syndrome: PJS)

口腔や唇、指趾に特異的な色素沈着と消化管に多発性の過誤腫性ポリープを合併する常染色体優性遺伝疾患である。原因遺伝子の一つとして、第19染色体の *LKB1* 遺伝子の異常が指摘されている。原因遺伝子の一つと考えられている *LKB1* 遺伝子は、キナーゼ機能をもつ蛋白であると推測され、その不活化が腫瘍発生につながる癌抑制遺伝子と考えられている。

比較的若年期に発症する。イレウス症状や腹痛、血便、ポリープの肛門脱などがみられる。約半数で腸重積を合併する。黒褐色ないし茶褐色の色素沈着は4~5歳頃から出現する。口腔、唇、指趾の特徴的な色素沈着を皮膚科医に指摘されて診断されることもある。

消化管ポリープは、食道を除く胃、小腸、大腸に発生し、特に小腸に多い。数十個程度のことが多い。大きさはさまざまで、数mmから5cmを超えるような大きいものもある。

消化管ポリープの組織像は、粘膜筋板が樹枝状に延長し、正常腺管と同様の腺管が増生している。胃ポリープでは、上記所見に加え、腺窩上皮の増殖と嚢胞状拡張を認める。できるだけ保存的に行い、大きなポリープは内視鏡的または外科的に切除する。小腸では穿孔に注意が必要である。

消化管癌の合併率は20~25%で、大腸癌が多い。ポリープから癌が発生すると考えられている。卵巣癌、乳癌、膵癌、肺癌など他臓器癌の合併も高率であるため、全身の定期的な検査が必要である。

III. 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC)

1. HNPCCの特徴

大腸癌の発生には、発癌抑制遺伝子の機能異常による発癌とミスマッチ修復遺伝子の機能異常による発癌が知られている。このミスマッチ修復遺伝子に変異をもつ疾患として、HNPCCがある。HNPCCは以前には Lynch 症候群とよばれていたが、最近では HNPCC と称している。

家族歴からの診断基準として、アムステルダム診断基準Ⅱが広く用いられている。アムステルダム診断基準Ⅱは、血縁者に3名以上の組織学的に証明された HNPCC 関連癌 (大腸癌、子宮内膜癌、小腸癌、腎盂・尿管癌) に罹患しており、かつ、以下のすべての条件に合致していることである。

1) 罹患の1名は他の2名の第一度近親者であること、2) 少なくとも継続する2世代にわたり罹患者がいること、3) 罹患者の1名は50歳未満で診断されていること、4) FAP が除外されていること。

本邦では HNPCC 家系から胃癌の発生を多く認めるため、HNPCC 関連癌に胃癌を加えることが多い。このように HNPCC は病歴や家族歴による診断基準により診断していたが、ミスマッチ修復遺伝子異常の発見により、遺伝子変異による診断も試みられるようになってきている。

職域検診における家族歴の聞き取り研究より、本邦では6万人程度の HNPCC の体質をもつ患者がいる可能性が考えられている。

2. HNPCCの治療と予防(表3)

HNPCCでは、まだ発癌前の大腸全摘術は行われていない。しかし、大腸癌を認めたときに、残存する大腸を少なくするため、大きく大腸を切除したり、併せて子宮を摘除することが検討されている。まだ、確立した早期発見プログラムはないが、ICG-HNPCCのガイドライン²⁾では、大腸癌に対して20~25歳から2年に1回の大腸内視鏡検査、子宮内膜癌

表 3 遺伝性非ポリポージス大腸癌(HNPCC)の一次予防と二次予防

一次予防		二次予防
大腸癌	適度な運動 赤身肉, アルコールの摂取制限 野菜の摂取促進	20歳前半から1~2年に1回の大腸内視鏡検査
胃癌	禁煙	30歳前半から1~2年に1回の上部消化管内視鏡検査
子宮内膜癌	肥満予防	30歳前半から1~2年に1回の婦人科検診, 細胞診, CA-125, 超音波検査
腎盂・尿管癌	禁煙	30歳前半から1~2年に1回の尿検査, 超音波検査 血尿を認めたらすぐに精査
小腸癌	不明	便潜血検査

に対して30~35歳から1~2年ごとの婦人科検診, 経膈的超音波検査, 腫瘍マーカーであるCA-125の血液検査, 胃癌に対して30~35歳から1~2年ごとの胃内視鏡検査, 尿路系癌に対して30~35歳から1~2年ごとの腹部超音波検査と尿検査を勧めている。

2年ごとの大腸内視鏡検査にて進行した大腸癌が発見された例があり, 2年ごとより毎年の大腸内視鏡検査が望ましいが, 長期間にわたる毎年の大腸内視鏡検査は患者に多大な負担になり, 経過観察が完遂されない危険性がある。

文 献

1. Ishikawa H: Chemoprevention of carcinogenesis in familial tumors. *Int J Clin Oncol* 9: 299-303, 2004
2. URL (<http://www.insight-group.org/>)

Current Concepts: Gastrointestinal Polyposis and Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer

Hideki ISHIKAWA

Department of Molecular-Targeting Cancer Prevention, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

This report reviews the state of the art in cancer prevention of gastrointestinal polyposis (familial adenomatous polyposis (FAP), Cronkhite-Canada syndrome, Peutz-Jeghers syndrome) and hereditary non-polyposis colorectal cancer.

FAP is a hereditary disease characterized by the development of multiple adenomatous polyps in the gastrointestinal tract. The timing of colectomy depends on the size and number of adenomatous polyps. The two types of colectomy are total colectomy with ileoanal anastomosis (IAA) and subtotal colectomy with ileorectal anastomosis (IRA). If subtotal colectomy is performed, at least annual surveillance of the remaining rectum is recommended. For individuals with mild polyposis, colectomy is recommended, but it may be deferred until polyps are difficult to control.

Endoscopic or surgical removal of duodenal adenomas is advisable if polyps show severe atypia and exceed one centimeter. Upper-gastrointestinalscopy should be begun when colonic polyposis is detected or by age 20 years and repeated every year.

key words: familial adenomatous polyposis (FAP), hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), colorectal cancer

Legends to Figures and Tables

- Figure 1 Colonoscopic image of a typical familial adenomatous polyposis.
- Figure 2 Colonoscopic image of a young patient with familial adenomatous polyposis.
- Figure 3 Endoscopic resection of polyposis.
- Figure 4 Surveillance policy of familial adenomatous polyposis.
- Table 1 Classification of gastrointestinal polyposis syndrome.
- Table 2 Surveillance and management of familial adenomatous polyposis.
- Table 3 Surveillance and management of hereditary non-polyposis colorectal cancer.

プロバイオティクスの臨床応用

悪性腫瘍

ISHIKAWA HIDEKI

石川秀樹

◎京都府立医科大学分子標的癌予防医学/大阪中央病院消化器科

はじめに

プロバイオティクスは長期間の投与でも副作用がきわめて少ないため、発癌を予防する方法の一つとして注目されている。しかし、その有効性を評価するために不可欠である臨床試験を行うためには、高品質な生菌製剤を長期に安定して大量に確保する必要があるが、それは困難であったため、これまで生菌製剤を投与する臨床試験はほとんど行われてこなかった。

しかし、本邦では *Lactobacillus casei* シロタ株の生菌製剤 (BLP) が、整腸を目的とした保険適応薬として発売されており、それをを用いた膀胱癌と大腸癌の発癌予防の臨床試験が完遂されている。本項では、主にそれらの臨床試験の結果を紹介する。

■膀胱癌に対するプロバイオティクス

膀胱癌と細菌の関係についてはこれまでほとんど知られていなかったが、膀胱癌の一種である表在性膀胱癌において、根治的治療ができなかったにもかかわらず長期生存が可能だった患者が乳酸菌発酵乳を愛飲していたことに臨床家が注目し、研究が始まった。1988年から、表在性膀胱癌患者 58 人に経尿道的腫瘍摘除術の後、BLP (1 日 3 g) を経口投与する群としない群に分け、長期間の癌再発の有無を把握する研究が行われた。BLP を投与しなかった患者に比して、BLP を投与し

た患者では再発が 50% 抑制された¹⁾。この試験は二重盲検試験ではなかったため、1990 年からブラシーボ (偽薬) を用いた二重盲検による多施設無作為割付試験が行われた。138 人の表在性膀胱癌術後患者が試験に参加した。この試験では BLP の経口投与により 1 年後の表在型膀胱癌の再発が 45.1% から 20.8% に抑制されることが示された²⁾。

この機序として、焼き肉などに含まれる変異原性物質が腸管内で BLP に吸着され、尿への変異原性物質の排泄量が減少すること³⁾、BLP の投与により T 細胞免疫が活性化されることなどがあげられている。

1995 年には、症例対照研究の手法を用いて表在性膀胱癌と乳酸菌飲料の関係について検討が行われ、乳酸菌飲料の習慣的な摂取は、膀胱癌の発癌リスクを 50% 減少させる可能性が示されている⁴⁾。

これらのことより、表在性膀胱癌の発生予防や再発予防のために乳酸菌製剤を用いる知見は十分に得られていると考える。今後は、表在性膀胱癌の高危険度群に対する発癌予防の可能性も検討すべきであろう。

■大腸癌に対するプロバイオティクス

大腸には多数の腸内細菌が存在するため、大腸癌の発生に腸内細菌は密接に関与していると考えられるが、その関係についての科学的知見は意外

に少ない。その理由として、培養による腸内細菌叢検査では、便を採取してから速やかに測定しなくてはならないが、それには膨大な手間がかかるため大規模なコホート研究の実施は困難なこと、大腸癌が存在すると出血などで腸内細菌叢が変化するため、腸内細菌叢の変化が大腸癌の原因なのか結果なのか、見分けることが断面調査では困難なことなどがある。

しかし、最近では動物実験なども含め、いくつかの大腸癌と腸内細菌叢の知見が報告されるようになってきた。また、私たちは1993年からBLPを用いた大規模無作為割付臨床試験を実施し、BLPが大腸癌の前癌病変である中等度以上の異型を持つ大腸腫瘍の発生を抑制することを見出したので、その研究を中心に大腸癌と腸内細菌についての知見を紹介する。

1. 基礎的検討

発酵乳は抗変異原性作用を持つことが培養細胞を用いた研究で報告されている。動物を用いた発癌実験では、乳酸菌やビフィズス菌の生菌製剤や、それらを用いた発酵乳を投与することにより大腸発癌を抑制することができるとする報告が数多く出されている⁵⁾。生活習慣が不良な喫煙男性を対象とした二重盲検により乳酸菌飲料の効果を検討し、乳酸菌飲料がNK細胞活性の上昇能を持つことが報告されている⁶⁾。他の動物実験においても乳酸菌の投与により各種抗腫瘍作用を持つサイトカイン産生の誘導作用などが報告されている。

これらより、腸内細菌の変化による大腸癌予防機序として、ヘテロサイクリックアミンなどの変異原物質が腸管内で菌体に結合することにより変異原活性が低下すること、免疫機能が増強すること、などが考えられるが、それ以外にも、胆汁酸代謝が変化すること、腸管内への酪酸などの短鎖脂肪酸の増加による腸内pHの減少や酪酸濃度の上昇による影響、大腸粘膜細胞のDNA結合体の減少などの効果も検討されている。

2. 観察的疫学研究

断面調査において、フィンランドやアイスランドでは高脂肪食にもかかわらず結腸癌が少ないのは、牛乳やヨーグルトなどを多く摂取しているのが理由の一つとされている⁷⁾。

米国にて実施された症例対照研究において、ヨーグルト⁸⁾や発酵乳⁹⁾は結腸癌の発生を予防する可能性が示されている。オランダにおけるコホート研究では、有意差はないものの、発酵乳の摂取量が増えるに従い、結腸癌の発生が減少する傾向があることが報告されている¹⁰⁾。しかし、米国で実施されたコホート研究では乳製品摂取量と結腸癌に有意差は認められていない¹¹⁾。このように観察的疫学研究では、乳酸飲料や乳酸菌製剤と大腸癌の関係についての確実な効果は示されていない。

3. 介入試験

腸内細菌叢を変えることにより大腸癌を予防することを試みた臨床試験は、1つだけ実施されている。Roncucciら¹²⁾は、Lactuloseを投与する臨床試験を行い、有意差はないものの、腺腫の発生をわずかに抑制する傾向を報告している。しかし、乳酸菌製剤を直接、投与する臨床試験はこれまでに報告されていなかった。私たちは、厚生労働省がん克服新10カ年戦略事業の研究として、世界で初めて乳酸菌製剤の効果を調べる大腸癌発癌予防試験¹³⁾を実施した。

対象者は1993年6月から1997年9月まで、大阪府立成人病センター消化器内科で募集した。目標参加数は400名である。この試験のプロトコールは、大阪府立成人病センターの倫理委員会にて承認を得ている。すべての参加者より書面によるインフォームドコンセントを得ている。

参加条件は40~65歳の男女で、2個以上の大腸腫瘍(腺腫または早期癌)を持ち、呼びかけの3カ月以内に、それらをすべて内視鏡的に摘除したものである。癌を持っている者、大腸または胃の切除既往者、家族性大腸腺腫症患者などは除外した。

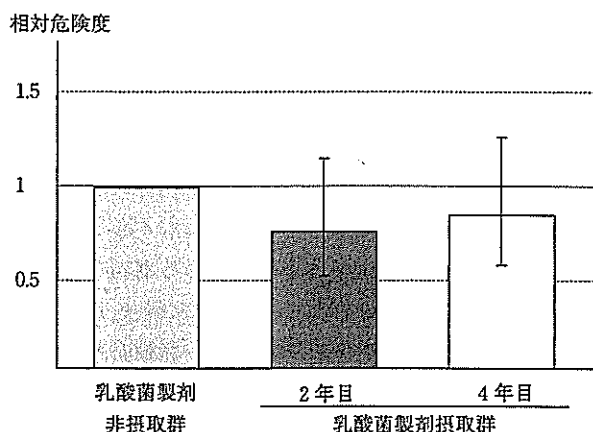


図1 腺腫発生の有無

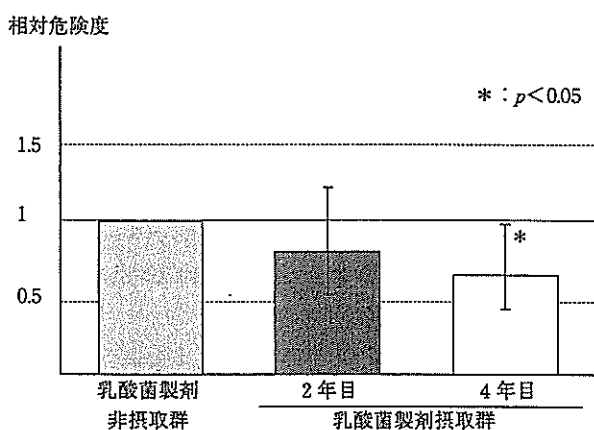


図2 中等度異型以上腺腫の発生有無

4つの群を設定した。A群は食事指導と小麦ふすまビスケットの摂取、B群は食事指導と乳酸菌製剤の摂取、C群は食事指導と小麦ふすまビスケットと乳酸菌製剤の摂取、D群は食事指導のみである。

食事指導の主体は、脂肪摂取量の適正化である。総摂取エネルギーのうち、脂肪の占める割合を18~22%になるように指導した。面接の平日直前3日間の食事内容を食事記録用紙に食事内容を記入させ、栄養士はその記録を元に総摂取量と脂肪摂取量を求めた。3カ月目と4年目にも食事調査を行い、指導効果を把握した。

小麦ふすまビスケットは、食物繊維を多く含む

小麦ふすまを30%含有するビスケットである。参加者には、食事前に1日量として25gの小麦ふすまビスケット(小麦ふすまとして7.5g)を食べるように指導した。乳酸菌生菌製剤(BLP)は、乳酸菌(*L. casei* シロタ株)を1gあたり約 10^{10} 含む粉末である。普段は冷蔵にて保管し、毎食後に1gずつ1日3g服用させた。小麦ふすまビスケットや乳酸菌製剤は4年間継続して摂取させた。

この試験の主なエンドポイントは、大腸腫瘍の再発の有無である。大腸内視鏡検査は2年目と4年目に実施した。肛門から盲腸までの大腸全体を観察した。内視鏡的に、明らかに過形成性ポリープと判断できるもの以外の隆起性病変はすべて摘

除し、組織学的検査を行った。エントリー前の大腸内視鏡検査にて摘除した腫瘍が早期大腸癌であった患者は、試験参加6カ月目に、局所再発の確認のための大腸内視鏡検査を行った。内視鏡検査時に発見された大腸腫瘍はすべて摘除した。

募集期間内に参加条件に合致した患者が468人受診した。この全員に試験参加を呼びかけ、58人(12%)が参加を拒否した。参加を同意した410人中12人が、後の見直しでプロトコールに合致せず除外された。残り398人が4群に割りつけられた。

年齢、性、大腸腫瘍数、食事内容などすべての背景で4群間に差を認めなかった。

2年目、4年目の両方またはどちらかの大腸内視鏡検査を受けなかった者は18人(5%)であった。内視鏡検査を受けなかった理由は、死亡(肺癌、脳出血)2人、重篤な病気(急性虫垂炎による腹膜炎、くも膜下出血、膝関節炎、心筋梗塞、胃癌)5人、転勤1人、注腸造影検査での検査を希望2人、試験中止を希望8人であった。脱落した18人を除外した380人を解析対象とした。解析は2×2 factorial designにて行った。

4年目の大腸内視鏡検査では、小麦ふすまを摂取している者は、摂取していない者に比して、3mm以上や10mm以上の腺腫の発生が有意に増えた。

乳酸菌製剤の効果では、非投与群に対する投与群の2年目の相対リスク(RR)は0.76(95%信頼区間0.50~1.15)、4年目のそれは0.85(95%信頼区間0.56~1.27)であり、有意差はないものの、2年目、4年目、ともに相対リスクが減少する傾向を認めた(図1)。異型度が中等度以上の腫瘍が発生した割合は、非投与群に対する投与群の2年目の相対リスクは0.80(95%信頼区間0.52~1.22)、4年目のそれは0.65(95%信頼区間0.43~0.98)と、4年目で有意な減少を認めた(図2)。すなわち、乳酸菌製剤を摂取している者は、摂取していない者に比して、発癌リスクの高い中等度異型以上の腺腫の発生が抑制されたため、乳酸菌製剤の服用が

大腸癌を予防できる可能性が高いと考えられた。

討 論

乳酸菌製剤を用いた大腸癌予防のための臨床試験は、私たちの研究が初めての報告であるため、外国でも同様の臨床試験を行い、同じ結果が出ることを確認すること、さらには、乳酸菌製剤を服用している集団を長期間追跡し、大腸癌の発生が減少することを確認することなどが必要である。しかし、乳酸菌飲料や乳酸菌製剤は、きわめて安全で安価なため、大腸腺腫や大腸癌の既往者や家族に大腸癌罹患が多い者など大腸癌高危険度群では、現時点でも乳酸菌製剤の服用を検討すべきと考える。

文 献

- 1) Aso Y, Akaza H : the BLP Study Group. Prophylactic effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Int* 49 : 125-129, 1992.
- 2) Aso Y, Akaza H, Kotake T *et al.* : Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. *Eur Urol* 27 : 104-109, 1995.
- 3) Hayatsu H, Hayatsu T : Suppressing effect of *Lactobacillus casei* administration on the urinary mutagenicity arising from ingestion of fried ground beef in the human. *Cancer Lett* 73 : 173-179, 1993.
- 4) Ohashi Y, Nakai S, Tsukamoto T *et al.* : Habitual intake of lactic acid bacteria and risk reduction of bladder cancer. *Urol Int* 68 : 273-280, 2002.
- 5) Goldin BR, Gorbach SL : Effect of *Lactobacillus acidophilus* dietary supplements on 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride-induced intestinal cancer in rats. *J Natl Cancer Inst* 64 : 263-265, 1980.
- 6) Morimoto K, Takeshita T, Nanno M *et al.* : Modulation of natural killer cell activity by supplementation of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in habitual smokers. *Prev Med* 40 : 589-594, 2005.
- 7) McKeown-Eyssen GE, Bright-See E : Dietary factors in colon cancer : international relationships. *Nutr Cancer* 6 : 160-170, 1984.
- 8) Peters RK, Pike MC, Garabrant D *et al.* : Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. *Cancer Causes Control* 3 : 457-473, 1992.
- 9) Young TB, Wolf DA : Case-control study of proximal and distal colon cancer and diet in Wisconsin. *Int J Cancer* 42 : 167-175, 1988.
- 10) Kampman E, Goldbohm RA, van den Brandt PA *et*

- al. : Fermented dairy products, calcium, and colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Cancer Res* 54 : 3186-3190, 1994.
- 11) Kampman E, Giovannucci E, van 't Veer P *et al.* : Calcium, vitamin D, dairy foods, and the occurrence of colorectal adenomas among men and women in two prospective studies. *Am J Epidemiol* 139 : 16-29, 1994.
- 12) Roncucci L, Di Donato P, Carati L *et al.* : Antioxidant vitamins or lactulose for the prevention of the recurrence of colorectal adenomas. *Dis Colon Rectum* 36 : 227-234, 1993.
- 13) Ishikawa H, Akedo I, Otani T *et al.* : Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer* 116 : 762-767, 2005.

* * *

Manipulating the Mouse Embryo A LABORATORY MANUAL THIRD EDITION

マウス胚の操作マニュアル

〈第三版〉

A. Nagy / M. Gertsenstein / K. Vintersten / R. Behringer 著
山内一也 / 豊田 裕 / 岩倉洋一郎 / 佐藤英明 / 鈴木宏志 訳

A4変型判 720頁 定価 **26,250** 円 (本体25,000円+税5%)

主な内容

マウスの発生遺伝学と発生学 / マウスの発生の要約 / トランスジェニックマウスおよびキメラマウスの作出 / 着床前胚の回収と体外培養 / 着床後胚の分離, 培養, 体外操作 / 外科的手法 / トランスジェニックマウスの作製 / 胚盤胞に由来する幹細胞の分離と培養 / 胚性幹細胞を用いた遺伝子導入とゲノム改変のためのベクターデザイン / 胚性幹細胞への外来 DNA の導入 / キメラの作出 / マウスゲノム変化および特異的配列の検出と解析 / 単為発生, 前核移植およびマウスクローニング / 生殖補助技術 / 凍結保存, 清浄化, およびマウスの輸送 / 遺伝子産物, 細胞, 組織および臓器システムの観察法 / 顕微操作実験室のセットアップ 付録: 緩衝液と溶液 / 注意 / 供給業者

 近代出版

〒150-0002 東京都渋谷区渋谷2-10-9
TEL 03-3499-5191 FAX 03-3499-5204
<http://www.aya.or.jp/~kindai-s>



わが国の大腸癌に対する 予防対策の最前線

石川 秀樹 (Ishikawa, Hidehi)

京都府立医科大学分子標的癌予防医学

はじめに

日本における大腸癌は、最近の30年間で急激に増加し、現在では日本は大腸癌罹患の最も高い国の1つであり、2003年には、ついに大腸癌は女性の部位別癌死因のトップになった。

急増した大腸癌を予防するため、日本において大腸癌予防のための臨床試験プロジェクトがいくつか企画・実施された。本稿では、1994年から開始された厚生省がん克服新10か年戦略事業の1つとしてわれわれが実施した小麦ふすまと乳酸菌による発癌予防臨床試験¹⁾²⁾の経緯と結果を紹介し、本試験結果の意味や解釈について述べたい。

小麦ふすまビスケットの開発

大腸癌予防の方法として、まず食物繊維を投与することを考えた。われわれが臨床試験のプロトコルを作成した1992年には、オーストラリアや米国などで食物繊維の投与による大腸癌予防のための臨床試験がすでにはじまっていた。これら

海外における臨床試験では、食物繊維の供給源として小麦ふすまが用いられていた。小麦ふすまとは、小麦の外皮とそのすぐ内側のアリーロン層のところのことである。小麦ふすまには食物繊維のヘミセルロースが多く含まれている。日本人の試験なので、ぬかを使うことも考えたが、基礎データが多く、すでに臨床試験がはじまっている海外の臨床試験と同じ小麦ふすまを使うことにした。

小麦ふすまはばさばさして、とてもそのままでは食べることはできない。そこで小麦ふすまを固めてビスケット状にすることにした。堀井薬品工業株式会社、江崎グリコ株式会社において小麦ふすまを主成分にしたビスケットを作ってもらった。当然、小麦ふすまだけではビスケットにならないので、いろいろと試行錯誤して小麦ふすまが30%含まれるビスケットが完成した(写真1)。なるべくカロリーを控えめにして、長期間食べても飽きのこないように、カンパンをイメージしたビスケットにした。

ビスケットを作成後、投与量の検討を行った。

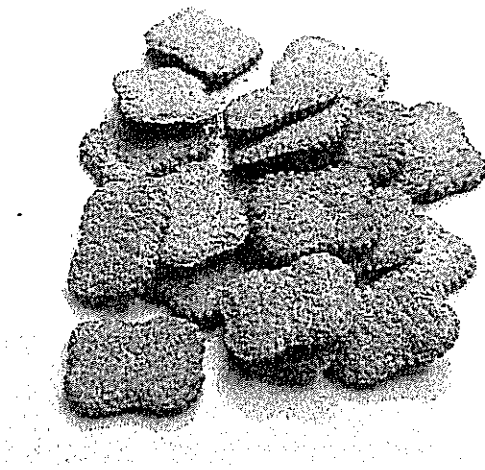


写真1 小麦ふすまビスケット

当時、日本人の食物繊維の摂取量は1日17g弱であり、食物繊維の推奨摂取量は20～25gとされていたので、食物繊維は1日に約3～8g足りないことになる。そこで、推奨値の下限に達する約3g強の食物繊維を含む小麦ふすま7.5gの量と、推奨量の上限近くになる7g弱の食物繊維を含む小麦ふすま15gの量によるボランティア投与試験を行った⁹⁾。

健康成人男子ボランティア12人を募集し、無作為に小麦ふすま7.5g群と15g群に分けた。1ヵ月間の投与前期間を経て、それぞれに7.5gまたは15gの小麦ふすまを含むビスケットを3ヵ月間摂取させた。4ヵ月の試験期間中、1ヵ月ごとに3日間連続記録式食事調査、蓄尿、便回収、採血を行い、毎日、服用日誌に服用状況や体調の変化などを記載した。試験中に7.5g群の1人が気胸になり脱落したが、それ以外は摂取量も良好であった。服用開始直後に、軽度の軟便やゲル音の亢進を認めた者があったが、服用を中止することなく数日でそれらの症状は全員消失した。

当然、小麦ふすまを多く食べる方が、排便量も増えることを期待していた。しかし、7.5g群では、小麦ふすまの摂取後、明らかに排便量も排便

回数も増えたが、予想に反して15g群では排便量は減少し、排便回数も減少した。さらに体重も増えていた。われわれは、この結果はとても意外であった。15g群のボランティアも小麦ふすまはきっちりと食べていた。理由をいろいろと調べてみると、食事調査において、15g群では、小麦ふすまビスケットを食べることにより通常の食事から得られる食物繊維の摂取量が有意に減少していることがわかった。したがって、小麦ふすまという特定の食品から偏って大量の食物繊維を摂取すると、腸内細菌がその食物繊維を分解しやすいように変化して、大腸内で小麦ふすま由来の食物繊維を短鎖脂肪酸に分解するため、便量が増えなかったのではないかと考えた。大腸内で産生された短鎖脂肪酸がエネルギーとして消費されたため、体重の増加もあったのではないかと考えた。この結果より、便量を増やすためには小麦ふすま投与量は1日7.5gが適切と考えた。なお、ボランティア試験では、7.5g群でも小麦ふすま摂取により食事からの食物繊維摂取量は若干減少する傾向がみられたので、発癌予防試験のときにも、小麦ふすま投与群にはこれらの情報を提供し、小麦ふすまビスケットを食べていても、通常の食事の食物繊維の摂取量が減少しないように気をつけるよう指導することにした。

乳酸菌生菌製剤

すでに小麦ふすまを用いた臨床試験は海外で始まっていたので、われわれの試験が終了する前に海外の研究者が結果を報告することは間違いなかった。そこで、われわれの試験は海外の結果の追試になるので、海外で行われていない予防法を組み合わせることにした。カルシウムや各種ビタミンの投与なども検討したが、腸内細菌を変えることを考えた。腸内細菌について詳しいヤクルト本社に相談し、乳酸菌生菌製剤の提供について協力を得た。

まず、パイロット研究として少数の患者に服用してもらい、効果をみることにした。大阪府立成人病センターに通院している患者で、1年ごとに大腸内視鏡検査をして、そのたびに新しい腺腫が見つかった5人に話をし、乳酸菌製剤を服用する試験に参加してもらった。同じ状況の患者では、1年後に新たな腺腫が63%みつけていたが、乳酸菌製剤を服用した5人は1年後の内視鏡検査で5人中2人(40%)のみに新たな腺腫が見つかり、その2人も小さな腺腫が1個のみであった。この試験は無作為割付試験ではないが、大規模な臨床試験を行う価値はあると考え、大規模な臨床試験を実施することになった。

投与する乳酸菌は、ラクトバチルス・カゼイ・シロタ株とした(写真2)。乳酸菌生菌製剤の投与量は、1日3g分3食後投与とした(写真3)。

食事調査・食事指導

試験参加者には全員、食事指導を行うことにした。それは、試験に参加する人は大腸癌の高危険度群集団なので、現在わかっている大腸癌予防に関する情報はすべて知ったうえで試験に参加してほしいこと、食事指導のみの群での参加同意率を上げること、および、試験参加者の食事内容を把握して背景因子の調整に利用したいことが理由である。

食事調査は、平日3日間連続記録式食事調査法と食事頻度調査法を組み合わせることにした。月曜から水曜までの平日3日間の食事をすべて記入して、木曜に大阪府立成人病センターに受診させて、専属の管理栄養士が約1時間かけて、食事内容を聴取した(写真4)。

食事指導については、その時点で最も確実な情報を用いて指導することにした。その当時は、まだ、きっちりとした大腸癌予防ガイドラインはなかったが、脂肪の摂取と大腸癌の関係についてかなり報告があったので、脂肪摂取量の適正化に限

定して食事指導を行うことにした。脂肪摂取量の適正化といっても、摂取脂肪の総量と割合のどちらを指標にするのか、脂肪の種類についてはどうなのか、などはあまりわかっておらず、いろいろ検討した結果、総摂取エネルギーに対して摂取脂肪割合を18~22%にすることを目標とした。

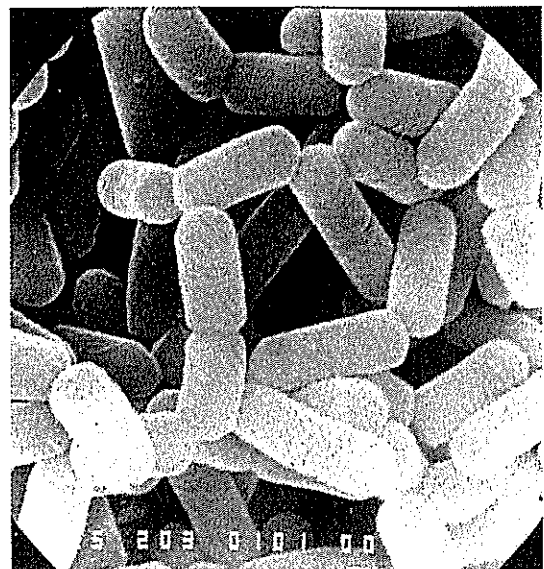


写真2 ラクトバチルス・カゼイ・シロタ株

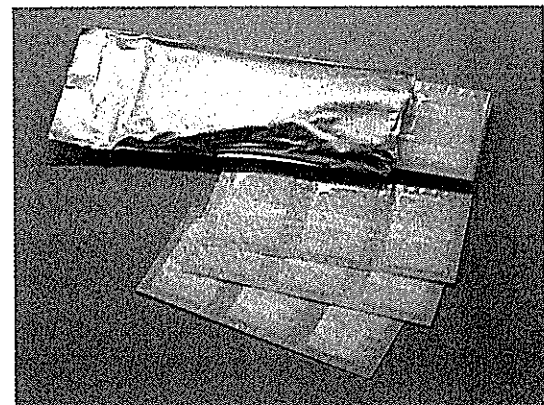


写真3 乳酸菌製剤



写真4 食事指導風景

プロトコール

対象は40～65歳の男女で、2個以上の大腸腫瘍(腺腫または早期癌)をもち、呼びかけの3ヵ月以内に、それらをすべて内視鏡的に完全摘除できた者とした。2個以上腫瘍をもつ者では、大腸癌のリスクが約7倍になると考えていたので、一般人が大腸癌で死亡する率が3～4%であることを考えると、対象者は20%程度が大腸癌で死亡する大腸癌高危険度群であると計算した。

4つの群を設定した。A群は食事指導と小麦ふすまビスケットの摂取、B群は食事指導と乳酸菌製剤の摂取、C群は食事指導と小麦ふすまビスケットと乳酸菌製剤の摂取、D群は食事指導のみである。解析は2×2 factorial designにより行った。

介入期間は4年間とした。その当時、大腸ポリープを摘除した患者は2年ごとに大腸内視鏡検査で経過観察していたが、腫瘍の発生に影響を与えるには介入期間が2年間では短いと考え、

内視鏡検査2回分の4年間とした。乳酸菌のパイロット研究より、必要症例数は各群100人とした。

この試験の主エンドポイントは、大腸腫瘍の新生の有無である。2年目、4年目の大腸内視鏡検査にて、明らかに過形成性ポリープと判断できるもの以外の隆起性病変はすべて摘除し、組織学的検査を行った。

完成したプロトコールを大阪府立成人病センター倫理委員会に諮り承認を得た。

エントリー開始

1993年6月にエントリーを開始した。毎週、私が担当する月曜の外来の後半に、エントリー予定者の予約を入れて、条件に合致した人にはすべて参加を呼びかけた。目標の400人のエントリーが終了するには4年が必要で、1997年9月にエントリーは終了した。

小麦ふすまや乳酸菌を服用する群ではまず

1 ヶ月分を手渡し、1 ヶ月後に再度来院して、副作用などをチェックして4年間継続する意志を確認してから、3 ヶ月ごとの通院をはじめた。3 ヶ月目に再度食事調査を行い、指導が必要な場合には、もう一度食事指導を行った。1年目には、採血と便回収、2年目に採血と大腸内視鏡検査、3年目に採血、4年目に採血、便回収、大腸内視鏡検査、食事調査を行い試験終了とした。

研究成果

募集期間内に参加条件に合致した患者は468人であった。この全員に試験参加を呼びかけ、58人(12%)が参加を拒否した。参加を同意した410人中12人が年齢や合併疾患などがプロトコルに合致せず除外された。残り398人が4群に割り付けられた。年齢、性、大腸腫瘍数、食事内容などすべての背景で4群間に差を認めなかった。

2年目、4年目の両方またはどちらかの大腸内視鏡検査を受けなかった者は18人(5%)であった。4年間の試験での脱落者もきわめて少なかった。内視鏡検査を受けなかった理由は、死亡(肺癌、脳出血)2人、重篤な病気(急性虫垂炎による腹膜炎、くも膜下出血、膝関節炎、心筋梗塞、胃癌)5人、転勤1人、注腸造影検査での検査を希望2人、試験中止を希望8人であった。脱落した18人を除外した380人を解析対象とした。

小麦ふすまの効果では、非投与群に対する投与群の腫瘍発生は、2年目の相対リスク(RR: 95%信頼区間)1.31(0.87-1.98)、4年目のそれは1.31(0.87-1.97)と有意差はないものの、若干増加する傾向がみられた。さらに3mm以上の腫瘍発生の有無でみると、4年目では1.57(1.04-2.37)と有意に増えていた。10mm以上の腫瘍発生の有無でみると、4年目では非投与群では1人も発生していなかったのに、投与群で7人(3.7%)から発生していた。

乳酸菌製剤の効果では、非投与群に対する投与群の腫瘍発生は、2年目の相対リスク0.76(0.50-1.15)、4年目のそれは0.85(0.56-1.27)であり、有意差はないものの相対リスクが減少する傾向を認めた。異型度が中等度以上の腫瘍の発生の有無でみると相対リスク0.80(0.52-1.22)、4年目のそれは0.65(0.43-0.98)と、4年目で有意な減少を認めた。すなわち、乳酸菌製剤を摂取している者は、摂取していない者に比して、発癌リスクの高い中等度異型以上の腺腫の発生が抑制されており、乳酸菌製剤の服用が大腸癌を予防できる可能性が示された。

食物繊維は大腸癌を予防しないのか

われわれの試験以外に、食物繊維の大腸癌予防の効果を評価するために行われた大規模な無作為割付臨床試験は5つ報告されている。

McKeown-Eyssenらの研究⁹⁾はカナダの研究であり、参加者は165人である。参加者を、1日50g以下またはエネルギー比率20%以下の低脂肪食および1日50g以上の高食物繊維食の食事指導を行うグループと、通常の西欧食を摂取させるグループの2群に分けた。平均2年間の間隔で大腸内視鏡検査を行い、新たな大腸腺腫の発生を調べたが、2群間に差はみられなかった。

MacLennanらの研究¹⁰⁾はオーストラリアの研究であり、参加者は390人である。参加者を、小麦ふすま25g投与の有無、βカロテン20mg投与の有無、脂肪摂取量を総エネルギーの25%にする指導の有無により8群に分けた。2年目と4年目に大腸内視鏡検査を行い、新たな大腸腺腫の発生を調べた。主エンドポイントである腺腫の発生の有無に差はなく、低脂肪食で小麦ふすまを投与したグループでのみ1cm以上の腺腫の発生が、わずかではあるが有意に減少した。

Schatzkinらの研究¹¹⁾は米国の研究であり、参加者は1,905人である。参加者を、脂肪の減少

表1 食品, 栄養, 身体活動と大腸癌

評価	予防要因	促進要因
確実	身体活動(結腸のみ) 野菜(果物を除く)	
ほぼ確実		赤身肉 アルコール
可能性あり	食物繊維/非澱粉性多糖類 澱粉 カロチノイド	肥満(結腸のみ), 高身長 総脂肪, 加工肉 飽和脂肪酸/動物性脂肪 焼きすぎの肉, 卵 砂糖, 頻回の食事摂取

(文献9より一部改変引用)

(全摂取カロリーの20%), 高食物繊維(1,000 kcalあたり18g), 果物と野菜の摂取(1,000 kcalあたり3.5杯)の食事摂取をするように強力に指導する介入グループと, 健康的な食事に関する標準的な小冊子を与えたコントロールグループの2群に分けた。1年目と4年目に大腸内視鏡検査を行った。両群間で新たな腺腫の発生の割合に差は認められなかった。

Albertsらの研究⁷⁾も米国の研究であり, 参加者は1,303人である。参加者を, 1日13.5gの小麦ふすまを含むシリアルを投与するグループと, 1日2gの小麦ふすまを含むシリアルを投与するグループの2群に分けた。1年目と3年目に大腸内視鏡検査を行い, 新たな腺腫の発生を調べた。主エンドポイントである腺腫の発生の有無に差はなかったが, 3個以上の腺腫を発生した者は高食物繊維投与群で有意に多かった。

Bonithon-Koppらの研究⁸⁾は欧州多国籍の研究であり, 参加者は552人である。参加者を, 1日2gのカルシウムを投与するグループと, 1日3.5gのサイリウムを投与するグループと, それらのプラセボのみを投与するグループの3群に分けた。なお, この論文に書かれているサイリウム(ispaghula husk)とは, *plantago ovata*のハスクの英国における薬局方名であり, インドでは

isapol hask, 米国では *psyllium husk* とよばれている。日本で類似のものとして, オオバコ *plantago asiatica* の種子がシヤゼンシとして記載されている。オオバコの一種の種子から採った天然植物ガムで, インドでは便秘によく用いられている。日本でも便秘薬として比較的容易に入手でき, 一般にはサイリウムとよばれている。3年目に大腸内視鏡検査を行い, 新たな腺腫の発生を調べた。プラセボ群に比べ, カルシウム投与群では有意ではないものの腺腫の発生は減少した(OR=0.66)が, サイリウム投与群では有意に腺腫の発生が増加した(OR=1.67)。

このように6つの試験のうち, われわれの試験を含め3つの試験で, 食物繊維をサプリメントとして摂取すると腺腫の発生を促進している可能性が強いという結果になった。高脂血症や糖尿病, 大腸憩室, 潰瘍性大腸炎などでは食物繊維の摂取の有効性が期待されているが, 大腸癌予防に関しては, 食物繊維のサプリメントを摂取しても予防はできず, 促進する可能性がある。少なくとも大腸癌予防のために食物繊維のサプリメントを摂取することは推奨してはならないと考える。この理由の1つとして, 食物繊維は腸管粘膜の増殖を促進する作用をもつことが推察される。しかし, 食物繊維を多く含む野菜や穀類を多く摂取す

る食事指導を行った Schatzkin らの試験では、大腸腫瘍の発生は促進していないので、食物繊維を多く含む野菜や穀類の摂取制限まではしなくてもよいであろう。

最近のコホート研究では、きわめて少量しか野菜を摂取しない場合には大腸癌のリスクを高めるが、ある程度摂取していれば、それ以上野菜を食べても大腸癌のリスクを下げないとの報告がいくつか出されている。野菜や穀類の不足はそれらに含まれる栄養素の欠乏症として大腸癌の発生を促進するのかもしれない。

おわりに

本試験の結果の解析が終了後、試験参加者にはこれらの成績を手紙で報告し、小麦ふすまの摂取は中止、乳酸菌生菌製剤の投与を希望する人には、服用してもらっている。多くの試験参加者は現在も経過観察中であり、6年目の大腸内視鏡検査はすでに終了し、まもなく長期追跡データも報告する予定である。

これらの臨床試験やコホート研究や症例対照研究などの疫学的観察研究⁹⁾から、現時点で大腸癌を予防することがほぼ確実なのは、豚肉・牛肉などの赤身肉や貯蔵肉、アルコールの摂取量を減量すること、野菜を適度に摂取し、定期的に運動することである(表1)。これらの食生活に加えて、大腸癌高危険度群に対しては、乳酸菌製剤の服用も考慮してもよいと考える。

References

- 1) Ishikawa H, Akedo I, Otani T, et al : Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer*, 116 : 762-767, 2005
- 2) 石川秀樹, 中村富予, 竹山育子 : 大腸がん予防のための腸内環境コントロール. *臨床栄養* 107 : 300-303, 2005
- 3) Ishikawa H, Akedo I, Nakamura T, et al : Effects of the administration of wheat bran biscuit : Changes in the diet. *BioFactors* 12 : 299-303, 2000
- 4) McKeown-Eyssen GE, Bright-See E, Bruce WR, et al : A randomized trial of a low fat high fiber diet in the recurrence of colorectal polyps. *J Clin Epidemiol* 47 : 525-536, 1994
- 5) Mac Lennan R, Macrae F, Bain C, et al : Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 87 : 1760-1766, 1995
- 6) 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
- 7) Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, et al : Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 342 : 1156-1162, 2000
- 8) Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, et al : Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence : a randomised intervention trial. *Lancet* 356 : 1300-1306, 2000
- 9) World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research : Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective. Washington, 1997

研究者主導臨床試験における データマネジメントのアウトソーシング

¹国立がんセンターがん予防・検診研究センター、²国立がんセンター中央病院、

³京都府立医科大学分子標的癌予防医学、⁴東京大学医学系研究科・NPO日本臨床研究支援ユニット

山本精一郎¹、福田 治彦¹、濱口 哲弥²、奥坂 拓志²、
牧本 敦²、石川 秀樹³、大橋 靖雄⁴

1. 研究の背景と目的

がんの治療開発は、主に製薬企業による治験によって行われるが、化学療法以外の治療法（手術や放射線など）やこれらの組み合わせ治療の開発は製薬会社に頼るだけでは達成されず、研究者主導の臨床試験を実施することが必要である。臨床試験は実施施設とインフラの点から、安全性の綿密なモニタリングが必要なために単（少数）施設で行う第Ⅰ相～第Ⅱ相試験などの早期開発、より実臨床に近い状況で行うことが必要のために多施設共同研究グループ（Cooperative Group）などで実施する第Ⅱ相～第Ⅲ相試験などの後期開発に分けられる。また、法規制という面からは、治験とそうでないものに分けられる。しかし、それが人間を対象とした実験である以上、どのような臨床試験であっても、科学性と倫理性を担保するためには、研究者グループ、データセンター、独立監視機構といった機能が必須となる。研究者主導の臨床試験では、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）や西日本胸部腫瘍臨床研究機構（WJTOG）など独自に恒常的なデータセンター機能や独立監視機構を有しているところもあるが、試験単位、あるいは施設単位でそのような機能を実現することは難しい。その場合、一つの可能性として、商業的あるいは非営利のCRO（Contract Research Organization, 開発業務受託機関）にデータセンター機能や独立監視機構を委託することが考えられる。本稿では、

自ら研究者主導臨床試験を実施する場合に、CROにそのような委託をした経験のある研究者、あるいは委託先であるCROの方、あるいは自分たちで苦労しながら臨床試験をやっている研究者と研究者主導臨床試験データマネジメントのアウトソーシングの経験と今後の可能性について議論したい。

以下の議論では、主に①行っている（委受託している）研究の種類と内容、②スタッフおよび役割分担（データマネジメントやデザイン、解析を誰がやっているか、委託しているか）、③抱えている問題、などに焦点を当てる。

2. 研究者グループのみで臨床試験を行う際の問題点

① 行っている研究の種類と内容

本稿著者の一人である濱口が属する国立がんセンター中央病院消化器内科では、製薬会社の治験やJCOG臨床試験のほかに、自分たちで自主臨床試験を行っている。研究の種類としては、各癌種（食道癌、胃癌、大腸癌）のPhase I/II、Phase IIと、研究所との共同研究として行っている抗癌剤感受性におけるバイオマーカーに関する探索的研究（マイクロアレイ）3種（食道癌・胃癌・大腸癌）などこれまで10以上の自主研究を行ってきた。

② 内部スタッフと委託、臨床試験における役割分担

スタッフとして医長2名と医師3名がおり、1日25-50人の外来患者を担当している。チーフレジデント・レジデントは2-5名おり、スタッフとともにチームで入院患者10-15名を担当している。また、研究補助員が5名おり、3名が自主研究とJCOG研究のデータマネジメント・登録およびグループ秘書兼務、残り2名がJCOG研究のCRF (Case Report Form) 記入を行っている。その他には、実験補助員4名でトランスレーショナル・リサーチの検体処理などを担当している。治験に関しては病院の治験管理室のCRCが治験ごとに2-3名サポートしてくれている。外部への委託は行っていない。

研究計画・実施の流れとしては、スタッフやチーフレジデントがコンセプトを出し、グループカンファレンスで討議した後に、主にチーフレジデントが中心になってプロトコルを作成してスタッフが指導するという体制である。病棟業務がスタッフとチーフまたはレジデントとの2人1組のチーム制であるため、そのペアでプロトコル作成からデータのまとめまでを一緒にやることが多い。プロトコル作成はPhase IIに関しては自分たちが中心となって行ったJCOG研究など過去のプロトコルを元に作っている。研究事務局は、チーフもしくはレジデントと研究補助員がやっており、登録とCRF管理(データベースへの入力まで)は研究補助員、CRF記入およびデータ解析は担当のチーフもしくはレジデントがやっている。学会発表にあわせてデータをまとめることが多いといえる。

③ 抱えている問題点など

多忙な臨床をしながらの研究であり、治験やJCOG試験のようにCRCやデータマネージャーがいるわけではないので、さまざまな点でチェック機構が働いていない。

他の治験やJCOG試験などが複数同時進行

して混乱してしまうこと、とくに外来治療がメインとなった最近ではプロトコルを確認しながらオーダーするだけの余裕がないことから、採血項目が抜けていたりCTが規定通りにとられていない(CT予約を取りにくいことも災いしている)、減量規定なども守られていないこともある。また、データ入力したものの二重チェックやロジカルチェック、PR例のレビューも十分できていないのが現状である。また、固有の問題として、担当チーフレジデントが修了して他院で勤務することになった場合に論文化されずそのままになってしまう、という問題もある。

3. 研究者主導臨床試験におけるCRO委託の経緯

① 行っている研究の種類と内容

本稿著者の一人である奥坂が属する国立がんセンター中央病院肝胆膵内科では、これまで多施設で行ってきた臨床試験のいくつかにおいてその業務の一部分をCROに委託した。委託した研究は「ラクトフェリン含有食品のC型慢性肝炎に対する臨床試験」、「小肝細胞がんに対する肝切除術と経皮的局所壊死療法」などがある。ここではその一部を紹介する。

② 内部スタッフと委託、臨床試験における役割分担

日本CRO協会パンフレットによると、CROの業務は様々あるものの、表1に挙げたものが主なものとなっている。このうち、「患者調査票等書式作成(デザイン)及び施設への送付」、「試験錠菓の割付及び施設への送付」、「登録事務局(登録受付、終了時受付)」、「データマネジメントに関わる業務(入力システムの作成・入力、データセット作成)」、「中間解析に係る業務(データセット作成)」などを試験ごとにそれぞれ別のCROに委託した。

研究班の中に統計家がいたため、研究計画書作成や統計解析、中間解析審査などはCROに委託せず研究班主体で行ったが、データマネジ

表 1. CRO (開発業務受託機関) の主な業務

- 1) 臨床試験・市販後調査などのプロトコール・治験(調査)薬等概要書・症例報告書(調査票)書式の作成や、作成に際しての専門的アドバイス業務
- 2) 臨床試験・市販後調査などの実施医療機関の選定や、医療機関に対する治験(調査)依頼・治験(調査)契約締結に関する業務
- 3) 実施医療機関における、臨床試験・市販後調査などのモニタリング(調査)業務、治験(調査)薬の交付・管理・回収、症例報告書(調査票)の回収とチェック業務
- 4) 実施医療機関に対する治験(調査)終了・中止に関する業務
- 5) 症例検討などのデータマネジメント業務や、症例の統計解析業務
- 6) 治験総括報告書・投稿論文・安全性定期報告(案)などの作成や、作成に際しての専門的アドバイス業務
- 7) 治験(調査)監査業務

日本CRO協会パンフレット(<http://www.jcroa.gr.jp/>)より

メント業務の主な部分は委託した。各施設とCROとの関係などの臨床試験オペレーション業務(クリニカルトライアルマネジメント)は研究代表者とその秘書による研究事務局が行った。

④ 抱えている問題点など

委託契約費に関しては、公的研究費の総額や委託費上限(研究費の50%以下)という制約の中では、CROにこれ以上の業務を委託することは不可能であった。錠菓の割付や患者さんの要求に合わせた登録業務など、研究者では対応できないようなことをしてもらえた反面、結果的にはCRFデザインなど研究者側でも同じレベルのものができた、こちらが期待したとおりのデータマネジメントが行われていなかった、各施設と研究事務局、CROとの間の関係などの臨床試験オペレーション業務などについて、予想していたよりも研究事務局の負担がずっと多かった、同じ業務を頼んでも業者によって価格設定がかなり違う、などの感想を持った。

これらの予想と現実との乖離は、委託費に制約があったこととも当然関係するが、臨床試験実施に対する研究事務局側の知識が不十分であったことにも由来する。CRO側が研究者主導臨床試験に不慣れであったこともあるかもしれな

い。いずれにしろ、CROに業務を委託する前に必要な臨床試験業務を洗い出し、CROと研究事務局で業務をどう分担するか、委託する部分については内容を詳細に詰め、自ら担当する部分についてはその対応をあらかじめ周到に準備する必要がある。また、委託業務の拡大が可能となるよう委託費上限の見直しや、公的研究に適した新たな契約形態の開拓、研究者主導臨床試験に適したCRO業務の内容を明らかにしていくことも重要な課題である。

4. 小児がん多施設共同臨床試験を支援するデータセンターの活動

① 行っている研究の種類と内容

小児がん領域の臨床研究は、長く臨床実践データの調査研究レベルを超えず、仮説検証に基づく治療開発を行うための十分な方法論と支援を行う機構が存在しなかった。平成14年度厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)において、小児分野に初めて大型補助金が交付された事をきっかけに、本稿著者の一人である牧本を中心に主に小児固形腫瘍に対する臨床試験の支援を行うための「小児がんデータセンター」が設立された。

現在受託している研究は、高リスク横紋筋肉腫、限局性ユーイング肉腫、急性リンパ性白血

病、膀胱癌の4つで、いずれもPhase II単アーム試験である。

② 内部スタッフと委託、臨床試験における役割分担

小児がんデータセンターが行っている業務は、臨床試験プロトコル作成支援、症例登録業務、データ収集と蓄積、データの品質管理（モニタリング）、統計解析、試験結果の公表における支援などである。看護師のデータマネージャー2名、薬剤師のデータマネージャー2名、生物学士のシステム担当1名、事務2名（医長秘書兼務）を擁しているが、常勤の統計家はおらず、日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）へ委託する形で、統計等の専門知識を得ている。上記データマネージャーもJ-CRSUで訓練を受けた後は独学で実践を行いつつ学んでいる状況である。

ハード面は、4台のパーソナルコンピュータを使用し、SASをベースに機能する臨床試験管理ソフト「DEMAND」と進捗管理ソフト「KIWI's」を使用している。基本的には紙ベースのCRFを使用しているが、一つの臨床試験では、USBメモリ内に内蔵された電子CRFを使用して、インターネット経由のデータ授受を行うペーパーレスの品質管理を試みている。

現在の受託している4つの研究は、異なる研究費によってスポンサーされており、それぞれが独立に人材を雇用し、データセンターに集約して役割分担するという形を取っている。

上記に加えて、データセンターでは臨床試験オペレーション業務も行っている（一部は予定）。具体的には、施設管理とパフォーマンス管理、広報、印刷、中央病理診断、二次利用のための検体保存、薬事安全管理（+研究計画管理）、財務管理、などである。これらの業務は米国の小児がんの多施設臨床試験グループであるChildren's Oncology Groupのオペレーション・オフィスを見学したことも参考になっている。

表2. 小児がん臨床試験組織に必要なオペレーション機能

- 1) 研究グループ代表者からなる運営委員会
- 2) オペレーションセンター
- 3) 委員会事務局(会議計画、財務、出版、広報等)
- 4) 施設メンバー管理・パフォーマンス管理
- 5) 研究計画管理、薬事安全管理
- 6) リファレンスセンター・組織バンクの充実

③ 抱えている問題点など

上記データセンター業務・オペレーション業務のうち、統計業務や中央病理診断、検体保存などは別の研究支援組織にさらにアウトソーシングを行っている。また、小児がんの臨床試験は、疾患グループ毎に班研究がベースになっているが、いくつかの疾患グループに対しては、データセンター業務自体をアウトソーシングし、グループ間の標準化や橋渡しを小児がんデータセンターが担っているといえるものもある。

これらは、小児がんの疾患特異的な問題から発生している部分がある。例えば、稀少疾患であるため症例集積が困難、長期生存が望める故に観察期間が長期、多種多様、かつ多臓器に発生するため、試験データ管理の標準化が困難、研究組織の未熟性の問題、稀少疾患であるため研究費が僅少、といった理由である。結果として、疾患特異的・班研究ベースでグループ化が進み、独自の活動・非効率性・リソースの分断につながってしまっているともいえる。これを打開するためには、組織化・効率化された全国多施設のネットワークが必須である。これは、データセンターの充実と公的認知とともに、表2に示す各種オペレーション機能の充実によって実現されると考えられる。

5. 主に研究者自主研究のサポートを業務とする研究支援会社の紹介

① 行っている研究の種類と内容

「メディカル・リサーチ・サポート」は、臨床研究者が行う自主研究のサポートを目的とした会社である。本稿著者の一人である石川が行

う臨床研究や、全国の大学、研究所に所属する研究者が実施している食品成分や薬による発癌予防試験や、新しい内視鏡や手術機材などの比較試験、適正な内視鏡検査間隔の比較や、癌術後のコホート研究などのデータマネジメントを請け負っている。現在、進行中のものが大小含めて7つ、今年中に開始予定が5つある。新薬開発などの治験に関する業務の受託は行っていない。

② 内部スタッフと委託、臨床試験における役割分担

業務内容は、データの入力や集計などのデータマネジメント業務、受診勧告などの連絡、ランダム割付、プロトコルや配付資料の作成業務、統計解析、各種委員会の設定などである。現在、スタッフの数は事務員が4人、管理栄養士が2人であり、実施する試験に応じて、事務員は遺伝カウンセラーなどの勉強も行っている。

組織に専任の研究者がいないため、試験などの管理については受託している研究に石川が共同研究者として参加し、業務の指導や管理を行っている（石川はこの会社から給料他金銭的サポートを受けていない）。利点は、きわめてスリムな組織のため比較的費用が安くすむことである。また、石川に加え組織のメンバーがこれまで大腸領域の研究を継続して行ってきたため、これまでの経験を活かしたプロトコル作成や試験実施のサポートができることが大きな利点として挙げられる。また、商業CROと異なり利潤追求を目的としていないため、オペレーション業務を含め、契約にとらわれず臨床研究者サイドに立ったサポートを行っていることも大きな特徴といえる。

③ 抱えている問題点など

もともと、特定の研究者個人が行う臨床研究をサポートすることを主な目的として作られた組織であるため、組織のパフォーマンスがその特定個人に大きく依存してしまう部分がある。例えば、他の研究者から個人的に業務を依頼さ

れた場合、契約内容や料金設定が両者の力関係によって決まってしまうたり、業務の質が個人の知識によって左右されてしまう可能性があることである。研究者サイドに立った組織であるため、委託する研究者にとって非常に有利な組織であり、依頼が殺到して特定個人に負担がかかりすぎると、それ以上の依頼を受けることができなくなる。しかしながら、将来、専任の研究者を擁する企業として発展し、なおかつ安定経営できるようになると、研究者主導臨床研究をサポートする組織の理想的な形態の一つとなるかもしれない。

6. 研究者が設立した臨床研究支援のための専門組織

- ① 行っている研究の種類と内容
- ② 内部スタッフと委託、臨床試験における役割分担

NPO 日本臨床研究支援ユニット (<http://www.crsu.org>) は、研究者主導の疫学研究・臨床研究を支援する目的で、本稿著者の一人である大橋が中心となって2001年に設立した。現在は、専任・パートのNPO職員、専任の派遣あるいは出向スタッフ、そして研究者（20%以上のエフォート）からなる混成部隊が3部門に分かれ、表3のような研究の支援を行っている。

NPOは他に教育事業（日本メディカルライター協会・SoCRA、スタッフ数3）と総務部門（2名）を抱え、事業規模は平成16年度で収入ベース約2億5千万である。支援の内容は（臨床試験の場合は）症例登録・データ管理・統計解析が中心であり、派遣モニタリング機能は持たない。研究グループに初期から参加しプロトコル作成にも積極的に関与していることが民間CROとの違いであろう。医師主導治験においては事務局業務を担当し調整役を担っている。現制度下で大きな負担となっている重篤有害事象の報告は別のCRO（J-DSRU）の協力を仰いでいる。

表 3. NPO 日本臨床研究支援ユニットによる研究の支援

- 1) CSPOR(乳癌臨床研究支援事業)
 - 大規模補助療法試験3、ヘルスアウトカム研究7、第II相試験2、国際共同試験2(ATLAS、IBISII)
 - スタッフ数:総括2(データセンター全体も管掌)、DM7、登録/進捗管理/入力3、解析1
- 2) 血液ユニット
 - 医師主導治験(造血幹細胞移植時の免疫抑制剤)2、厚労省班研究8
 - スタッフ数:総括1、DM3、登録/進捗管理/入力2
- 3) その他
 - 循環器大規模コホート研究と高齢者高血圧患者追跡研究(動脈硬化予防研究基金)、前立腺癌PSAスクリーニング研究、腎臓移植全例登録追跡、乳癌発症登録、骨粗鬆症大規模臨床試験(ATOP)1、臨床試験登録割付18、厚労省班研究による臨床試験(糖尿病2、小児腎症3)、膀胱癌診断研究
 - スタッフ数:16(総括1含む)

(<http://www.crsu.org>)

表 4. 単施設の臨床試験組織

- 1) 基本的に多施設の臨床試験組織と同じ
 - ・単施設であるため多施設にわたる標準化が不要
- 2) データマネジメントやオペレーション業務について多科でのリソース共有
 - ・オペレーション業務の透明性と公正さ
 - ・業務手順の共有と標準化
- 3) 医師、データマネージャー、CRCなどすべての人材に対する院内教育制度
- 4) Electric Data Capturingや病棟からのRemote Data Entryの活用
- 5) 自由度の高い研究費や資金の獲得
- 6) CRCやDMなどの安定雇用の仕組み
- 7) CROなど外部組織の利用と育成

③ 抱えている問題点など

運営上の最大の課題は、研究予算に制限がある中での人材の確保と教育であり、民間CROとの協力関係を模索している。東京大学のARO構想の中で、データ管理・プロジェクト管理の教育の場として機能させることが将来の目標である。

7. まとめ

単施設であろうと、多施設であろうと、質の高い臨床試験に必要な要素は基本的に同じである。要素によって単施設では実現しやすいものもあれば、しにくいものもあるため、多施設の臨床試験組織を参考にしながら、それぞれの要素をどのように担っていくかを実現することと

なる。表4に単施設の臨床試験組織を考える際に必要なポイントをまとめた。

臨床試験にデータマネジメントが必要であるということはもはや多くの研究者の理解するところとなった。データマネジメントを行うために、研究者が自前で言うにせよ委託するにせよ、とにかく人が必要であり、そのためにこそお金が必要であるという認識もできつつある。次には、人や業務を含めてデータマネジメントの質の管理、チェック体制が必要であるということも実際に臨床研究のデータマネジメントに携わったものでは理解できるところである。

しかし、臨床試験に必要なものはデータマネジメントだけではない。様々な第三者的監視を行うための委員会機能などが必要であることも