

- Cancer 1971; 28(1): 3-13.
- 2) Howe GR, Benito E, Castelleto R, et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(24): 1887-1896.
 - 3) Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999; 340(3): 169-176.
 - 4) Michels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(21): 1740-1752.
 - 5) Mai V, Flood A, Peters U, et al. Dietary fibre and risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) follow-up cohort. *Int J Epidemiol* 2003; 32(2): 234-239.
 - 6) Bingham SA, Day NE, Luben R, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003; 361(9368): 1496-1501.
 - 7) Otani T, Iwasaki M, Ishihara J, et al. Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Dietary fiber intake and subsequent risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer* 2006; 119(6): 1475-1480.
 - 8) Wakai K, Date C, Fukui M, et al. JACC Study Group. Dietary fiber and risk of colorectal cancer in the Japan collaborative cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(4): 668-675.
 - 9) McKeown-Eyssen GE, Bright-See E, Bruce WR, et al. A randomized trial of a low fat high fibre diet in the recurrence of colorectal polyps. Toronto Polyp Prevention Group. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(5): 525-536.
 - 10) MacLennan R, Macrae F, Bain C, et al. Australian Polyp Prevention Project. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(23): 1760-1766.
 - 11) Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342(16): 1149-1155.
 - 12) Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. *N Engl J Med* 2000; 342(16): 1156-1162.
 - 13) Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, et al. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. *Lancet* 2000; 356(9238): 1300-1306.
 - 14) 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* 2005; 116(5): 762-767.
 - 15) Ishikawa H, Akedo I, Nakamura T, et al. Effects of the administration of wheat bran biscuit: Changes in the diet. *BioFactors* 2000; 12: 299-303.

ABSTRACT

Evaluating Safety and Efficacy of Functional Foods

Hideki ISHIKAWA^{1,2}

¹ Department of Molecular-Targeting Cancer Prevention, Kyoto Prefectural University of Medicine

² Department of Gastroenterology, Osaka Central Hospital

The author reviews and comments on the present state of safety evaluation and efficacy of functional foods in Japan: Dietary experience has been of great importance in food safety; however, when doses/concentrations of functional foods or their components considerably exceed levels in ordinary foods, safety can no longer be guaranteed. In the author's view, such products thus need to be treated like drugs. In addition, when researching the efficacy of functional foods, randomized controlled trials are key, and findings obtained from observational epidemiology should also be taken into account.

Key words: functional food, randomized controlled trial, dietary experience, dietary fiber

経口腸管洗浄液を用いたランブル鞭毛虫感染率の検討

河野 敦子 石川 秀樹 山本 達雄
大谷 透 飯石 浩康 石黒 信吾

日本消化器病学会雑誌
第105巻 第11号



The Japanese Society of Gastroenterology
Tokyo Japan

原 著

経口腸管洗浄液を用いたランブル鞭毛虫感染率の検討

河野 敦子¹⁾ 石川 秀樹²⁾ 山本 達雄³⁾
大谷 透⁴⁾ 飯石 浩康⁵⁾ 石黒 信吾⁶⁾

要旨: ランブル鞭毛虫症は国内で年間約100例の発症者が報告されているが、症状が軽微で診断されないことも多く、実際の感染率は高いと予想される。われわれは経口腸管洗浄法による大腸内視鏡検査時の腸管洗浄液を検鏡し、感染率を検討した。[方法] 1993年から1997年までに大阪府立成人病センターで行った大腸内視鏡検査3035件(2355人)の腸管洗浄液を用い、パパニコロウ染色による検鏡を行った。[結果] 12人(0.51%)にランブル鞭毛虫を確認した。12人中、下痢、腹痛などの有症状者は4人で、3人にMetronidazoleを投与した。[結論] ランブル鞭毛虫感染者は比較的多く、腸炎疾患の鑑別時に考慮すべきと考える。

索引用語: ランブル鞭毛虫、大腸内視鏡前処置、洗浄液沈渣検鏡法

はじめに

ランブル鞭毛虫(*Giardia lamblia*)は経口的に摂取したランブル鞭毛虫の嚢子により感染し、吸収障害や下痢を発症させ、時に胆嚢胆管内にも侵入し胆嚢炎を惹起させるが、大多数は感染後も症状の出現を見ない¹⁾。このため一般臨床家にはまれな疾患と思われているが、実際の感染者は比較的多いとされている。

ランブル鞭毛虫の検査には、糞便検査、ゾンデによる腸液、胆汁液の採取などが行われている²⁾が、経口腸管洗浄法を用いた腸管洗浄液によるランブル鞭毛虫症の検査方法(洗浄液沈渣検鏡法)はこれまで報告されていない。今回われわれは腸管腫瘍診断法の開発のため、一定期間、継続して経口腸管洗浄液の細胞診を行った³⁾。その際の検鏡検査において、ランブル鞭毛虫の存在を把握することが可能であったので、同検査法による感染

率を集計し、さらにランブル鞭毛虫感染経路、検出方法について文献的考察を行った。

1 対象および方法

大阪府立成人病センターにおいて1993年4月から1997年4月までの4年間に大腸内視鏡検査目的で受診した外来患者のうち、大腸内視鏡検査の前処置で経口腸管洗浄法を実施した3035件(2355人)全例を対象とした。洗浄液の回収については文書で説明を行い、同意を得ている。

検査前日は低残渣食とし、毎食後にセンナエキス錠2錠160mg、1日で6錠、計480mgを内服し、前日午後7時にクエン酸マグネシウム高張液50g(180ml)を内服する。検査当日起床時にピサコジル座薬10mgを投与し、来院後クエン酸マグネシウム等張電解質液100g(1800ml)を1時間以内で内服する。洗浄液内服後、5回目の排便をコップにて40ml以上採取した。採取した洗浄

1) 大阪医科大学衛生学・公衆衛生教室
2) 京都府立医科大学分子標的癌予防医学
3) 葛城病院消化器内科
4) 大谷透内科
5) 大阪府立成人病センター消化器内科
6) PCL大阪病理・細胞診センター

Table 1. Distribution of 12 patients with *Giardia lamblia* positive and 2343 negative, by sex and age.

		Giardia lamblia	
		negative	positive
		n=2343	n=12
male		1680 (71.7%)	10 (83.3%)
age	< 39	110 (4.6%)	0 (0.0%)
	40 ~ 49	427 (18.2%)	1 (8.3%)
	50 ~ 59	792 (33.8%)	5 (41.6%)
	60 ~ 69	738 (31.4%)	6 (50.0%)
	70 ~ 79	248 (10.5%)	0 (0.0%)
	80 ≤	28 (1.1%)	0 (0.0%)

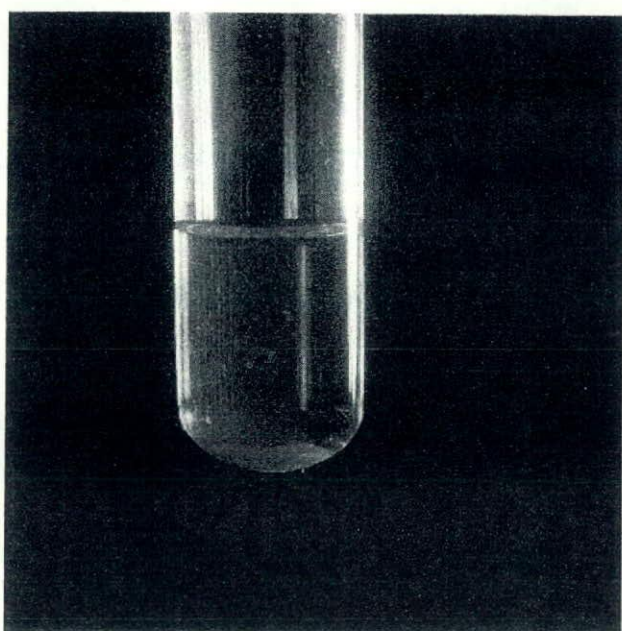


Figure 1. Lavage fluid for colon preparation.

液は攪拌し、直ちに10mlを試験管に取り遠沈(2000G, 10分)した(Figure 1)。その沈渣をスライドガラスに塗布し、パパニコロウ染色を行い検鏡した¹⁾。ランブル鞭毛虫を認めた患者に対しては、可能な範囲で自覚症状の有無、海外渡航歴、ペット飼育歴、飲料水の種類について問診した。

II 結 果

1. ランブル鞭毛虫の発見頻度、年齢分布、性比 (Table 1)

対象者 2355 人中 12 人 (0.51%) において、顕微鏡下で、淡紫色の洋ナシ状形態をしたランブル鞭毛虫の栄養体を確認した (Figure 2)。陽性率



Figure 2. Giardia Trophozoites were observed microscopically after Papanicolaou staining.

は男性 1690 人中 10 人 (0.59%)、女性 665 人中 2 人 (0.30%) で、男性に陽性者が多かった。年齢別に見ると、陽性者 12 人中 11 人が 50 歳以上とやや高齢者が多かった。

2. ランブル鞭毛虫陽性者の自覚症状、海外渡航歴、ペット飼育歴、飲水状況 (Table 2)

ランブル鞭毛虫陽性者 12 人のうち洗浄液中にランブル鞭毛虫を多数認めたものは 5 人で、そのうち 3 人で下痢、腹痛などの症状を認めた。

陽性者 12 人のうち、詳細なアンケートが得られたのは 7 人であった。7 人中、海外旅行の経験者は 3 名であり、旅行先は中国、タイ、フィリピンなど東南アジアであった。5 人にペット飼育歴があり、4 人はイヌ、残りの 1 人はトリであった。飲用水については、6 人が水道水、1 人が過去に井戸水を使用していた。

3. ランブル鞭毛虫陽性者の大腸内視鏡所見

ランブル鞭毛虫陽性者 12 人すべてにポリープを認めたが、その部位、組織に特徴的な所見は得られなかった。また大腸粘膜に炎症所見が認められたのは 1 人のみであった。本症例を提示する。

4. 症例

症例は 56 歳男性で、1993 年に大腸癌検診で、横行結腸、S 状結腸、直腸に小ポリープを指摘されている。1994 年、経過観察のために行った大腸内視鏡検査時の腸管洗浄液中に多数のランブル

Table 2. Characteristics of 12 patients with *Giardia lamblia* positive

no.	age	sex	symptom	number of <i>G.lamblia</i>	past history of travel	household animals	water	treatment
1	56	M	free	(+)	China, Indonesia, Australia	dog	water supply	(-)
2	66	F	free	(++)	unknown	unknown	unknown	(-)
3	65	M	free	(++)	no	no	water supply	(-)
4	52	M	abdominal pain	(+++)	no	birds	water supply	(-)
5	60	M	free	(++)	unknown	unknown	unknown	(-)
6	64	M	diarrhea	(+++)	China, Vietnam	dog	water supply	Metronidazole
7	56	M	diarrhea, abdominal pain	(++)	no	dog	well-water	Metronidazole
8	62	F	free	(++)	unknown	unknown	unknown	(-)
9	56	M	free	(+)	unknown	unknown	unknown	(-)
10	64	M	free	(+++)	India, Thailand, Philippine	dog	water supply	(-)
11	47	M	free	(+++)	unknown	unknown	unknown	(-)
12	57	M	diarrhea	(+++)	no	no	water supply	Metronidazole

鞭毛虫が確認された。ドジョウ、牛キモなど生ものをよく食べる習慣があり、過去に井戸水を使用していた経歴があった。普段より下痢傾向で、ペット飼育歴、海外渡航歴はなかった。

この症例に対して、上部消化管内視鏡検査を施行することはできなかったが、下部消化管内視鏡所見では、盲腸粘膜の血管透見性がやや消失し、軽度の発赤と浮腫状変化が確認された。同部位の生検組織では軽度の非特異性炎症のみであった。同所見は Metronidazole による治療後に改善した。

5. 治療結果

同症例を含めた有症状者のうち、3名に対して Metronidazole (750mg/day) を投与した。2人で下痢症状の改善を認めたが、ランブル鞭毛虫は消失しなかった。1人は再検査を受けなかった。

III 考 察

ランブル鞭毛虫 (*Giardia lamblia*) の感染によって引き起こされる疾患は、ジアルジア症 (ランブル鞭毛虫症) と呼ばれている。虫体は分裂期の栄養型と環境不良状態での嚢子型の2種類の形態を有し、無性生殖 (2分裂) で増殖する。ヒトでは10~25個以上の嚢子を経口摂取することで感染が成立するといわれ、比較的容易に伝播する²⁾。しかし感染後9割以上が無症状と考えられるため³⁾、全感染者数の実態を把握することは困難であった。

かつてわが国でも米軍が行った調査⁵⁾にて1949~1956年までの感染率は2.2~8.4%であった。その後1965年に、堀⁶⁾は1.2%と報告し、1980年、星加ら⁷⁾は岡山県の学童、一般住民を対象にした糞便検査結果をもとに、感染率0.08%と報告した。このように衛生環境の改善によりランブル鞭毛虫感染者数は、減少してきていると思われた。2003年以降、ジアルジア症は全数報告の5類感染症となり、現在年間80~100例前後が保健所に届けられている²⁾。1980年以降のランブル鞭毛虫感染率に関する疫学報告を、自験例を含めて Table 3 にまとめた。便を用いたホルマリン・エーテル沈殿法で、1986年角ら⁹⁾、1988年井口ら¹⁰⁾によって報告された東京都内の人間ドック受診者を含めた感染率は、各々0.53~0.66%、0.36~0.83%であった。さらに市澤ら¹²⁾は1990年静岡県内の医療機関受診者を対象にした結果で0.9%、森本ら¹³⁾は蛍光抗体法も利用し0.95%の感染率と報告しており、1980年代以降感染率はほぼ横這いとなっている¹¹⁾。今回の洗浄液沈渣検鏡法では、ホルマリン・エーテル法による測定を併用していないため、両法の診断能を直接比較検討できないが、自験例でも感染率0.51%であり、他の報告と比べ大きな差はなかった。したがって、洗浄液沈渣検鏡法は大腸内視鏡検査が普及している日本国内での、新たな診断法として、可能性が期待される。

Table 3. Epidemiological studies for prevalence of Giardia lamblia in Japan

報告年度	著者名	対象者	陽性率	海外渡航歴	ペット飼育歴	水道使用率	有症状率	検出方法
1980	星加ら	岡山県南部の学童、一般住民、吸取不良症候群症例の居住地を中心とした岡山県北部の学童および一般住民	岡山県南部： 0.03% (1/2613) 岡山県北部： 0.12% (3/2647)	不明	不明	不明	25% (1/4)	ホルマリン・ エーテル沈殿法
1986	角ら	三井記念病院の一般患者、人間ドック受診者、外国人、帰国者	一般患者： 0.53% (50/9431) 人間ドック： 0.66% (35/5325)	詳細不明	不明	不明	不明	ホルマリン・ エーテル沈殿法
1988	井口ら	日本大学医学部付属病院の患者、人間ドック受診者	ドック受診者： 0.36% (3/828) 全糞便虫卵検査： 0.83% (19/2285)	42.8% (3/4)		85.7% (6/7)	14.2% (1/7)	ホルマリン・ エーテル沈殿法
1988	関戸ら	便検査提出患者	0.16% (10/6168)	不明	不明	不明		
1990	市澤ら	藤枝市立総合病院入院患者、人間ドック受診者	ドック受診者： 0.88% (25/2839) 入院患者： 0.20% (3/1524) 外国人： 1.00% (2/200)	39.3% (11/28)	56% (14/25)	89.3% (25/28)	32.4% (9/28)	ホルマリン・ エーテル沈殿法
2003	森本ら	高知医科大学の患者	0.95% (17/1790)	11.7% (2/17)	不明	不明	不明	直接塗沫法、 蛍光法、Kohn's 法
2007	自験例	大阪府立成人病センターの外来患者	0.51% (12/2355)	42.8% (3/7)	71.4% (5/7)	85.7% (6/7)	25.0% (3/12)	腸管洗浄液沈渣 検鏡法

一般に本症が疑われた場合、便を採取し、直接顕微鏡下にて栄養体、もしくは嚢子を観察して診断する。栄養体は嚢子より形態、大きさとも確認しやすいが、原則として上部消化管に生息するため、感染程度や便の性状によって栄養体が確認できない場合もある。また十二指腸液を用いて検査する方法もあるが、患者への負担は大きい⁸⁾。現在までの疫学報告の多くはホルマリン・エーテル法で便を濃縮して顕微鏡下にて嚢子を観察する方法が使用されている¹³⁾¹⁴⁾。しかし同方法を用いても、1回の検査における感度は60~70%と低く、2回繰り返しても80~90%、3回繰り返してようやく90%以上の感度であるといわれている¹⁵⁾。それに対して洗浄液沈渣検鏡法では、腸管洗浄液を使用することで下痢が誘発されるため、上部消化管に寄生する栄養体が、より確認されやすい状態になっている可能性が考えられる。しかし逆に、栄養体のみを観察しているため、嚢子まで観

察している従来の方法より、感度が低くなっている可能性もある。本研究は、腸管腫瘍発見のために行われた洗浄細胞診の手技を用いているため、ランブル鞭毛虫診断のために最適な腸管洗浄液回収方法などについて今後さらなる研究が必要と思われる。

なお、現在では、免疫抗体法や直接、間接蛍光法を用いた簡便な検出キットが発売されており、集団発生時の迅速な診断に役立っている¹⁶⁾。また近年PCR法による検出も可能となってきており¹⁷⁾、現在までの報告よりも、実際の感染率が高いことが予想される。

感染リスク要因として、海外渡航、ペット飼育、飲用水、性交渉などが挙げられている。

ランブル鞭毛虫は世界中のほとんどの国に感染者が存在し、特に亜熱帯、熱帯地方の衛生環境が不十分な国々に多く分布しており感染率が20%以上の国も少なくない¹⁾。海外での感染について

木村ら¹⁹⁾²⁰⁾は、ネパール、インドの長期旅行者下痢患者の便検査を施行し、2.7~19.4%に感染者が認められたことを報告している。自験例では、ランブル鞭毛虫陽性者の海外渡航歴として東南アジア方面が見られ、感染頻度の高い国への渡航によって感染した可能性も疑われた。

また、ランブル鞭毛虫は人畜共通感染症であり、従来ペットとの接触歴は重要である。近年、日本国内のペットとして飼われているイヌ、ネコには、ランブル鞭毛虫が高率に感染していることが報告されている²¹⁾²²⁾が、実際には、ペットからヒトへの国内感染報告はない。理由として、ランブル鞭毛虫の遺伝子株の違いが挙げられる。近年ランブル鞭毛虫についてPCR法に基づくDNA解析がなされており²³⁾、少なくとも4種類の genotype に分類されている。国内のイヌ、ネコに、人畜共通感染症の原因種は確認されておらず、現在のところ、国内のペットのイヌ、ネコからヒトへの感染性は低いものと考えられる²⁴⁾。

一方、ランブル鞭毛虫の嚢子は乾燥には弱いですが、水中では21℃で24日間、8℃で約77日間生存できるため²⁵⁾、井戸水や河川の水による集団発生の報告²⁶⁾は多い。加えて、ランブル鞭毛虫の嚢子は、塩素消毒に耐性がある。このため平成9年度から水道水の汚染状況について報告が求められるようになり、全国的に汚染事例が散見されている²⁷⁾。Hashimotoらの報告²⁷⁾によるとランブル鞭毛虫は、水源となる河川の92%に検出され、12%の水処理施設で、濾過処理終了後の水にも検出されている。いずれも小規模水道施設における汚染例が中心である。本論文で提示した症例は、ドジョウの生食歴、井戸水の使用歴があり、水系感染の可能性が考えられた。井口ら¹⁰⁾は、人間ドック受診者の、健康志向が高く自然食を好む傾向の人に感染者が多いことを報告しており、森本ら¹³⁾も感染源として飲用水からの感染が疑われると考察している。水道水でも、その処理方法によってランブル鞭毛虫感染の原因となり得ることに留意すべきである。なお、現在水道処理施設に対して原虫対策が盛り込まれるようになり、感染の危険性は減少していると推察される。

このようにランブル鞭毛虫は、国内感染の危険性が低くなっていると思われるが、発症は宿主側の要因によって左右される。一般に発症者は低IgA状態、低免疫状態²⁸⁾²⁹⁾であることがいわれており、健常人の発症リスクは低く、また発症してもself limitingな疾患と考えられている。一般に、有症状者には、Metronidazole (750mg/day) 7~10日間の投与を行う¹⁸⁾。しかし投薬終了後に再度症状が出現するという臨床的再燃例は90%に上る³⁰⁾。この場合、再度鞭毛虫検査を行い、陰性なら、ジアルジア症による乳糖不耐症が改善していない可能性を考え、乳糖を含まない食事を投与して数週間経過を観察する¹⁵⁾。また陽性であった場合には再感染なのか、薬剤耐性鞭毛虫感染なのか検討する必要がある。薬剤耐性症例では、免疫不全につき再検討の上、初回治療と異なる機序の薬剤を使用するか、2種類の薬剤の併用療法が試みられる。提示症例では、治療によって虫体数は減少したものの消失せず、Metronidazole耐性があったものと思われた。同剤反復投与にて経過を観察したが、症状の改善を認めたため治療終了とした。治療の際には、駆虫が困難であることも配慮すべきと思われた。

なお、本症は上部消化管への感染が主体の疾患であるが、本研究では大腸疾患の情報しか収集できなかったため、上部消化管疾患との関係を明らかにすることはできなかった。

結 語

1. 経口腸管洗浄液沈渣検鏡法によってランブル鞭毛虫の栄養体を確認することができた。
2. 同法によって得られた鞭毛虫感染率は0.51%であり、現在までの報告と大差なかった。
3. 治療にあたっては、治療困難例が多いことに留意する必要がある。

謝辞：稿を終えるにあたり、検鏡を担当していただきました大阪府立成人病センター細胞診断科におられた曾根啓子様はじめ細胞診断科の皆様へ感謝の意を表します。

文 献

- 1) 石川秀樹, 大谷 透: 「X線造影・内視鏡を用いない大腸疾患診断法」洗浄液細胞診による大

- 腸癌診断の可能性. 日本大腸検査学会雑誌 19; 76-78:2002
- 2) 国立感染研究所, 感染情報センター. (2004). 感染症報告. Available from <http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/reprep-Ja.html>. accessed June 22, 2007
 - 3) 卜部 昭: ランブル鞭毛虫の病原性に関する研究. 京都府立医科大学雑誌 59; 653-681:1956
 - 4) Tripathi DM, Gupta N, Lakshmi V, et al: Antigiardial and immunostimulatory effect of Piper longum on giardiasis due to Giardia lamblia. Phytother Res 13; 561-565:1999
 - 5) 亀谷 了: 日本における人体寄生虫の浸淫および分布の概説, 日本における寄生虫学の研究. 森下 薫, 他編, 目黒寄生虫館, 東京, 311:1965
 - 6) 堀栄太郎: 関東地方における腸管寄生原虫の疫学的調査. 寄生虫学雑誌 14; 6:1965
 - 7) 星加和徳, 加納俊彦, 木原 彊, 他: ランブル鞭毛虫感染と吸収不良症候群に関する研究. 日本消化器病学会雑誌 77; 368-376:1980
 - 8) Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, et al: Diagnostic yield of duodenal aspirate for *G. lamblia* and comparison to duodenal mucosal biopsies. Dig Dis Sci 48; 605-607:2003
 - 9) 角佳代子, 中 甫, 篠永 哲, 他: 首都圏住民の腸内寄生虫感染状況に関する一考察. 感染症学雑誌 60; 1317-1323:1986
 - 10) 井口和幸, 川上高弘, 河野均也, 他: 当院で検出されたランブル鞭毛虫症7例の検討. 臨床病理 10; 1223-1226:1988
 - 11) 関戸定彦, 須賀真由美, 足立京子, 他: 当院における過去5年間の寄生虫検出状況. 第20回埼玉県臨床衛生検査学会抄録集 114:1988
 - 12) 市澤知子, 加藤裕美, 鈴木了司, 他: 静岡県藤枝地域に発生したランブル鞭毛虫症. 日本熱帯医学会雑誌 18; 333-339:1990
 - 13) 森本徳仁, 小松千津, 杉浦哲郎, 他: 当院における *Giardia lamblia* の検出状況. 臨床病理 51; 633-636:2003
 - 14) 地域衛生研究所, 消化管寄生性原虫類に関する検査方法. (2004). available from <http://www.chieiken.gr.jp/protozoa/index.htm>. Accessed June 5, 2007
 - 15) Gardner TB, Hill DR: Treatment of giardiasis. Clin Microbiol Rev 14; 114-128:2001
 - 16) Garcia LS, Shimizu RY, Bernard CN: Detection of *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*/*Entamoeba dispar*, and *Cryptosporidium parvum* antigens in human fecal specimens using the triage parasite panel enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 38; 3337-3340:2000
 - 17) Amar CF, Dear PH, McLauchlin J: Detection and genotyping by real-time PCR/RFLP analyses of *Giardia duodenalis* from human faeces. J Med Microbiol 52; 681-683:2003
 - 18) 田辺清勝: ランブル鞭毛虫症の治療. 日本医事新報 3147; 29:1984
 - 19) 木村明生, 峯川好一, 北浦敏行, 他: 海外旅行者下痢症患者における腸管原虫検出について. 感染症学雑誌 61; 789-796:1987
 - 20) 木村明生, 峯川好一, 中林敏夫, 他: 大阪空港検疫所におけるインド, ネパール長期旅行者下痢症患者からのランブル鞭毛虫検出成績. 日本熱帯医学会雑誌 20; 291-297:1992
 - 21) Itoh N, Muraoka N, Kawamata J, et al: Prevalence of *Giardia intestinalis* infection in household cats of Tohoku district in Japan. J Vet Med Sci 68; 161-163:2006
 - 22) Itoh N, Muraoka N, Saeki H, et al: Prevalence of *Giardia intestinalis* infection in dogs of breeding kennels in Japan. J Vet Med Sci 67; 717-718:2005
 - 23) 遠藤卓郎, 黒木俊郎, 泉山信司: ジアルジア症. モダンメデイア 50; 1-5:2004
 - 24) Abe N, Kimata I, Iseki M: Identification of genotypes of *Giardia intestinalis* isolates from dogs in Japan by direct sequencing of the PCR amplified glutamate dehydrogenase gene. J Vet Med Sci 65; 29-33:2003
 - 25) Levine WC, Stephenson WT, Craun GF: Waterborne disease outbreaks, 1986-1988. MMWR CDC Surveill Summ 39; 1-13:1990
 - 26) 彦坂 治, 山本 甫: *Giardia* に関するリスクアセスメントの知見補遺. 愛知公衆衛生所報 19; 34-39:1991
 - 27) Hashimoto A, Kunikane S, Hirata T: Prevalence of *Cryptosporidium* oocysts and giardia cysts in the drinking water supply in Japan. Water Res 36; 519-526:2002
 - 28) Langford TD, Housley MP, Boes M, et al: Central importance of immunoglobulin A in host defense against *Giardia* spp. Infect Immun 70; 11-18:2002
 - 29) Faubert G: Immune response to *Giardia duodenalis*. Clin Microbiol Rev 13; 35-54:2000
 - 30) Upcroft P, Upcroft JA: Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. Clin Microbiol Rev 14; 150-164:2001

〔論文受領, 平成19年11月26日〕
〔受理, 平成20年7月24日〕

Investigation of the Giardia lamblia infection rate using whole gut lavage fluid

Astuko KAWANO¹⁾, Hideki ISHIKAWA²⁾, Tatsuo YAMAMOTO³⁾, Toru OTANI⁴⁾,
Hiroyasu IISHI⁵⁾ and Shingo ISHIGURO⁶⁾

¹⁾ *Division of Preventive and Social Medicine, Department of Hygiene and Public Health, Osaka Medical College*

²⁾ *Department of Molecular-Targeting Cancer Prevention, Kyoto Prefectural University of Medicine*

³⁾ *Department of Gastroenterology, Katsuragi Hospital*

⁴⁾ *Otani Toru Clinic*

⁵⁾ *Department of Gastrointestinal Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases*

⁶⁾ *PCL JAPAN, INC.*

Background : Approximately 100 cases of giardiasis incidence are reported each year in Japan. The actual infection rate, however, is suspected to be higher since giardiasis is often overlooked due to the mildness of its symptoms. We investigated the presence of trophozoites of Giardia lamblia microscopically in sediment of whole gut lavage fluid obtained from patients undergoing colonoscopy.

Methods : Whole gut lavage fluid was collected from all 3035 cases (2355 persons) undergoing colonoscopy at Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases from 1993 to 1997. After Papanicolaou staining, sediment specimens of the lavage fluid were microscopically observed.

Results : Giardia lamblia were identified in 15 cases (12 persons : 0.51%). Among them, four patients had diarrhea and/or abdominal pain. Subsequently, three of them were treated with metronidazole.

Conclusion : Giardiasis is not a rare infectious disease among the Japanese ; therefore it should be taken into consideration in evaluating enteritis.

Chemoprevention of colorectal cancer in Japan: a brief introduction to current clinical trials

HIDEKI ISHIKAWA¹, TOMIYO NAKAMURA¹, ATSUKO KAWANO², NOBUHISA GONDO³, and TOSHIYUKI SAKAI¹

¹Department of Molecular-Targeting Cancer Prevention, Kyoto Prefectural University of Medicine, 3-2-17 Imahashi, Chuo-ku, Osaka 541-0042, Japan

²Division of Preventive and Social Medicine, Department of Hygiene and Public Health, Osaka Medical College, Osaka, Japan

³Department of Surgery, Clinical Genetics, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan

The rapidly increasing incidence of colorectal cancer in Japan poses a great challenge to researchers to develop preventive strategies against this disease. Thus far, several clinical trials for this purpose have been planned in Japanese subjects; some have been completed and documented while others are still ongoing. Also, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan recognizes the significance of cancer prevention studies, especially against colorectal cancer, including it as one of the pillars in the "Third Research Project on General Strategies against Cancer" and funding several large-scale projects. Among them are two chemoprevention studies currently being performed: in patients with previous sporadic colorectal tumors (J-CAPP study) and in patients with familial adenomatous polyposis (J-FAPP study II). Both are double-blind randomized controlled trials with low-dose aspirin (100 mg/day), which is generally considered to be safe for long-term use. This article outlines relevant past clinical data and gives a brief introduction to these two studies.

Key words: colorectal cancer, chemoprevention, aspirin, clinical trial

Introduction

Gastric cancer used to be the most common type of cancer in Japanese. Its position is, however, rapidly being replaced by colorectal cancer. According to the 2003 statistics, colorectal cancer has become the leading cause of death in overall cancer mortality in Japanese women. With this background, studies on colorectal cancer prevention are now being performed actively in Japan. Among other strategies, cancer prevention by

drugs, i.e., chemoprevention, is expected to have great potential for clinical application.

Candidate substances and target populations

Candidate substances expected to prevent colorectal cancer are shown in Table 1.

Based on recent genetic and epigenetic analyses of colorectal cancer,^{1,2} many substances are expected to be effective and have been examined. In particular, nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) have attracted attention and have been studied worldwide. However, none of the NSAIDs has yet been sufficiently proven to be effective for clinical application.

As for target populations, most clinical studies on chemoprevention have been conducted in high-risk groups for colorectal cancer, including patients with a previous sporadic colorectal tumor (adenoma or cancer) after endoscopic resection, familial adenomatous polyposis (FAP), and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC).

On the other hand, research efforts for cancer prevention in an average-risk group have focused on lifestyle modification including diet, physical exercise, smoking, and drinking.

Chemoprevention for patients with previous sporadic colorectal tumor

Background and past studies

In 2003, Baron et al.³ reported a 3-year intervention trial in 1121 subjects with a history of colorectal adenoma. The subjects were given placebo or aspirin (81 or 325 mg/day). Although there was no difference in the development of adenoma between the groups, a significant decrease in relative risk (0.59) of advanced lesions

Table 1. Candidate substances for chemoprevention of colorectal cancer

I. <i>NSAIDs</i> Aspirin Sulindac Sulindac sulfone Indomethacin Piroxicam Celecoxib	IV. <i>Dietary fiber</i> Hemicellulose Pectin Resistant starch Oligosaccharide	VII. <i>Other food components</i> S-Allylcysteine Fucoidan Curcumin Epigallocatechin Lactoferrin Chitin/chitosan
II. <i>Vitamins</i> Folic acid Vitamin C Vitamin D Vitamin E	V. <i>Metals and related substances</i> Selenium Calcium Phytic acid	IX. <i>Drugs for other diseases</i> Pioglitazone Glivec Statins α -Glucosidase inhibitor 5-Fluorouracil Lactic acid bacteria Ursodeoxycholic acid Estrogen
III. <i>5-Aminosalicylic acid</i> Salazosulfapyridine 5-Aminosalicylic acid	VI. <i>Polyunsaturated fatty acids</i> Docosahexanoic acid α -Linolenic acid	
	VII. <i>Carotenoid</i> α -Carotene / β -Carotene Lycopene	

NSAIDs, nonsteroidal antiinflammatory drugs

was observed in the group receiving 81 mg/day aspirin. This finding was, however, not dose dependent, as the relative risk in the group receiving 325 mg/day was not considerably decreased.

At the same time, the results of another clinical trial by the same group of researchers were reported.⁴ The subjects, patients with previous colorectal cancer resected surgically, received placebo or aspirin at a dose of 325 mg/day. After 12.8 months, the median intervention period, newly developed adenomas were detected in 27% of the placebo group and in 17% of the aspirin group, which rate was significantly lower in the latter group. With regard to the cumulative incidence, there was an increasing difference between the two groups during the first year, and then the two increasing curves became parallel. Therefore, the effect of long-term aspirin administration remained unclear.

Several large-scale clinical studies including the aforementioned trials have been conducted but failed to provide convincing evidence of the efficacy of aspirin. Based on these results, preventive use of aspirin or other NSAIDs against colorectal cancer in clinical settings is currently not recommended in the United States.⁵

In Japan, Takayama et al.⁶ studied the effect of sulindac, another NSAID, in patients with a sporadic colorectal tumor, and reported a decrease in the number of aberrant crypt foci (ACF) in the group receiving sulindac. As for aspirin, however, no large-scale clinical trial has ever been performed in Japan.

Asians, with their generally smaller physique, may differ from Western people in their metabolism of aspirin. Therefore, clinical trials of aspirin in Japanese persons might provide different outcomes than past clinical data obtained from Americans. Based on such an expectation, planning of a multicenter research project in Japan has been initiated.

J-CAPP study

We have designed a clinical trial called the "Japan Colorectal Aspirin Polyps Prevention (J-CAPP) Study" under study director Prof. Shinkan Tokutome of Nagoya City University Medical School. The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan has funded this project within the framework of the Third Research Project on General Strategy against Cancer, Basic and Clinical Research on the Development of Chemopreventive Drugs (Team Leader: Dr. Wakabayashi, National Cancer Center).

The study is a double-blind trial using aspirin enteric-coated tablets (100 mg, one tablet daily) and placebo imported from Bayer HealthCare, Germany. Thirty-one tablets of the investigational drug, dosage for 1 month, were packed in one PTP sheet with a calendar printed on it (Fig. 1). This PTP sheet was coated on both sides with a waterproof aluminum layer. One box containing 30 sheets, for 30 months, was prepared for each subject.

Our study statistician Dr Suzuki was responsible for coding and sealing of boxes containing either placebo or aspirin by using a table of random digits. Then, a specially designed website for this study was set up to enable real-time random allocation by the minimization method.

Our research organization consists of specialists in colonoscopy across the country, and a study statistician as the controller. An ethics monitoring committee was also established. The functions of the data center were commissioned to Medical Research Support. Experts in colonic diseases from 23 institutions participated in this project (Table 2).

The subjects are men and women aged between 40 and 70 years, with a previous colorectal tumor, including early cancer and adenoma. All tumors should have

Table 2. Collaborators and number of cases allocated

Name	Affiliation	No. of cases
Hideki Ishikawa	Osaka Central Hospital	200
Tetsuji Takayama	Sapporo Medical Univ. School of Medicine	60
Takashi Abe	Osaka Police Hospital	36
Motowo Mizuno	Hiroshima City Hospital	30
Shozo Okamura	Toyohashi Municipal Hospital	40
Konishi Naomi	Mie Prefectural General Medical Center	5
Masato Kusunoki	Mie Univ. Graduate School of Medicine	5
Yoshihisa Saida	Toho Univ. School of Medicine	40
Masahiro Tajika	Aichi Cancer Center Hospital	40
Shin-ein Kudo	Northern Yokohama Hospital Showa Univ.	30
Keiji Hirata	Univ. of Occupational and Environmental Health	18
Shinji Tanaka	Hiroshika Univ. Hospital	30
Gondo Nobuhisa	Kimura Hospital	40
Makoto Yamamura	Kobe Ekisaikai Hospital	10
Masaki Iimuro	Higashiumiyoshi Morimoto Hospital	40
Kyowon Lee	Moriguchi Keijinkai Hospital	10
Heita Ozawa	Kitasato Univ. School of Medicine	10
Takashi Joh	Nagoya City Univ. Hospital	20
Shinji Kitamura	Sakai Municipal Hospital	30
Masahiko Tsujii	Osaka Univ. Graduate School of Medicine	10
Kenji Sugimoto	Sugimoto Kenji Clinic	20
Yasushi Sano	Sano Hospital	40
Takahisa Matsuda	National Cancer Center Hospital	40



Fig. 1. Thirty-one tablets of investigational drug, for 1 month, were packed in one PTP sheet with a calendar printed on it. This PTP is coated on both sides with an aluminum layer, so it is highly waterproof. One box containing 30 sheets, for 30 months, is prepared for each subject

been resected endoscopically. The target sample size is 700, and the number of cases to be analyzed is 500. Current users of antithrombotic agents such as Bayaspirin and patients who have undergone colectomy and those with FAP or HNPCC are excluded. The duration of intervention is 2 years, followed by another 2 to 3 years of follow-up. The primary endpoint is the presence or absence of new colorectal tumors. The second-

ary endpoints include the number, size, and dysplasia of newly developed tumors, and frequency of adverse events.

We started registering participants in January 2007. By March 28, 2008, the 13th month of registration, 351 patients had been approached and 283 of them (81%) had consented to participate. The project is now proceeding smoothly.

Chemoprevention for patients with familial adenomatous polyposis

Background and past studies

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant inherited disease characterized by the development of numerous colorectal adenomas. As a causal gene, the *APC* gene has been identified. There are estimated to be 5000–7000 patients in Japan. Persons with this constitution are at high risk of developing colorectal cancer, which may even start in their twenties. By the age of 40, 50% of them are considered to be affected; most patients will be affected. Colectomy is generally indicated in patients diagnosed with FAP to prevent colorectal cancer. However, this procedure is associated with frequent diarrhea, resulting in a significant decrease in patients' quality of life. There is thus a strong need for alternative measures to preventive colectomy, and three options are currently being

studied: lifestyle modification, endoscopic resection, and chemoprevention.

Substances developed for cancer prevention in FAP, as listed in a review article by Ishikawa,⁷ include NSAIDs such as sulindac, aspirin, and celecoxib, as well as other substances such as green tea extract, vitamin C, folic acid, and imatinib. Most of the trials tested NSAIDs, especially sulindac.

The first report on sulindac, which was administered in patients with FAP, was published in 1983.⁸ Later, a double-blind crossover randomized clinical trial also demonstrated the efficacy of sulindac.⁹ Furthermore, a relatively large-scale clinical trial also confirmed the efficacy of sulindac. In all clinical trials testing sulindac, regression of colorectal polyps was documented.¹⁰ Encouraged by these results, we also have tested sulindac in FAP patients.¹¹ Having had little doubt of the efficacy of sulindac, we designed a randomized study to compare sulindac with docosahexanoic acid (DHA), an n-3 polyunsaturated fatty acid. Our study revealed regression of colorectal polyps by sulindac as expected. At the same time, unfortunately, we observed a high frequency of severe adverse effects including multiple ulcers of the small intestine and perforation of gastric ulcer.¹² This event made us realize the serious problem of long-term administration of sulindac for colorectal cancer prevention. Furthermore, in the group receiving DHA, three of five subjects developed lung cancer, endometrial cancer, or colon cancer by the second year of administration. This result implied that administration of a large amount of DHA might have promoted carcinogenesis.¹³

J-FAPP study II

Despite its efficacy in reducing colorectal polyps, it became clear that sulindac is not suitable for long-term administration because of safety problems. Considering a safe and promising alternative for our next prevention study, we have selected low-dose aspirin because its safety with long-term administration has been demonstrated in patients with heart disease. A clinical study of aspirin, the "Japan Familial Adenomatous Polyposis Prevention Study (J-FAPP Study II)," funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, has been planned.

The same investigational drug (aspirin 100 mg/day) as in the J-CAPP study is used. This study is a multicenter double-blind randomized controlled trial. The subjects are patients with FAP aged 16 years and over not having had colectomy, or with a history of colectomy but at least 2 cm of rectal mucosa left intact. The target sample size is 100, and the number of cases to be analyzed is 70. The intervention period is 6–10 months. The primary endpoint is changes in rectal polyps. The

secondary endpoints are frequency of adverse events and expression of colorectal cancer-related proteins encoded by mRNA from sigmoid mucosa.

Thus far, 45 patients have been approached, and 29 of them have consented to participate. We expect the study outcomes in 2 years.

Conclusions

Among other NSAIDs as candidate drugs for chemoprevention of colorectal cancer, low-dose aspirin is generally considered to be safe for long-term administration based on clinical experience, such as in heart disease. Currently, two double-blind randomized controlled clinical trials of low-dose aspirin (100 mg/day), the first of its kind in Japan, including sporadic colorectal tumors (J-CAPP Study) and FAP (J-FAPP Study II) are being performed. Both studies are funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Study outcomes are expected within several years.

Acknowledgments. We are grateful to Kyoko Leuven-Uchiyama for her assistance in preparing this article.

References

1. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol* 2006;41(3):185–92.
2. Ushijima T, Nakajima T, Maekita T. DNA methylation as a marker for the past and future. *J Gastroenterol* 2006;41(5):401–7.
3. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, McKeown-Eyssen G, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891–9.
4. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:883–90.
5. U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007;146:361–5.
6. Takayama T, Katsuki S, Takahashi Y, Ohi M, Nojiri S, Sakamaki S, Kato J, et al. Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1277–84.
7. Ishikawa H. Chemoprevention of carcinogenesis in familial tumors. *Int J Clin Oncol* 2004;9:299–303.
8. Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 1983;24:83–7.
9. Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991;101:635–9.
10. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;328:1313–6.
11. Ishikawa H, Akedo I, Suzuki T, Narahara H, Otani T. Interventional trial for cancer prevention for familial adenomatous polyposis. In: Utsunomiya J, Mulvihill JJ, Weber BL, editors. *Familial Cancer Prevention*. New York: Wiley-Liss; 1999. p. 191–5.

12. Ishikawa H, Akedo I, Suzuki T, Narahara H, Otani T. Adverse effects of sulindac used for prevention of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1381.
13. Akedo I, Ishikawa H, Nakamura T, Kimura K, Takeyama I, Suzuki T. Three cases with familial adenomatous polyposis diagnosed as having malignant lesions in the course of a long-term trial using docosahexanoic acid (DHA)-concentrated fish oil capsules. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:762-5.

癌の化学予防

Cancer Chemoprevention

Hideki Ishikawa 石川 秀樹

(京都府立医科大学分子標的癌予防医学)

E-mail: cancer@gol.com

Key Words

- chemoprevention
- colorectal cancer
- non-steroidal antiinflammatory drugs
- Folic acid
- *Lactobacillus casei*

Summary

This report reviews the studies on chemoprevention for colorectal cancer. A large number of clinical trials have been performed using sulindac, a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). Sulindac reduces the size and number of large bowel polyps. However, as yet, it cannot be used for this indication in the clinical setting, because of the frequent occurrence of serious gastrointestinal side effects. In addition to NSAIDs, clinical trials have been performed using vitamins and dietary components. These show minimal side effects, but their efficacy is still insufficient for clinical use, and further studies are anticipated.

癌の化学予防とは

癌対策は、症状を有してから診断された患者に対する治療から、症状のない時点での早期発見・早期治療へ、さらには発癌の予防へとシフトしてきている。これは、循環器疾患や糖尿病などの生活習慣病は、発病後に治療を開始するより発病を予防するほうがはるかに効果的な疾病対策であることが明らかになったことや、発癌機構についての知見が蓄積され、癌もその発症の予防が可能であると考えられるようになったからである。

発癌を予防する方法には2つの方法がある。一つは食事や運動、喫煙、飲酒などの習慣を変える（生活習慣変容）

ことにより発癌を予防する方法であり、もう一つは化学物質を投与して発癌を予防する方法である。後者の方法を「癌の化学予防」と称している。多くの場合、一般集団や発癌の軽度高危険度群に対しては生活習慣変容を、発癌の高度高危険度群に対しては化学予防による発癌予防が主に研究されている。

分子生物学的知見より、体細胞系列の後天的遺伝子傷害の積み重ねが発癌に重要であることがわかり、癌も加齢変化の一つであると考えられようになった。したがって、発癌を予防する化学予防候補物質は抗加齢候補物質と重なるものが多い。

いろいろな臓器で、化学予防物質の探索が行われている（表1）。ここに



著者プロフィール
石川 秀樹

京都府立医科大学分子標的癌予防医学博士 研究員

1984年兵庫医科大学卒業、大阪大学第2内科入局、大阪府立成人病センター研究所癌疫学部、兵庫医科大学家族性腫瘍部門、大阪中央病院消化器科を経て現職。医学博士。

専門は大腸疾患、発癌予防、介入試験。

示すように、βカロテンやビタミンEなど抗酸化物質や、ホルモン関連物質などが検討されている。特に、大腸癌において多数の物質が予防物質として研究されている(表2)。ここでは、大腸癌の化学予防について、代表的な物質の最近の研究結果を紹介する。

非ステロイド系抗炎症薬

大腸癌予防のために最も多く研究されている物質は、アスピリンやスリダクなどの非ステロイド系抗炎症薬(non-steroidal antiinflammatory drugs: NSAIDs)である。1980年に日本の研究者により、発癌剤誘発ラットにおいてNSAIDsの一つであるインドメサシンが大腸癌を抑制することが報告された。その後、大規模なコホート研究においてアスピリンの常用者で大腸癌の罹患が少ないことが見い出され、NSAIDsによる大腸癌予防が注目を集めるようになった。

NSAIDsが大腸癌を予防する機序は、NSAIDsがもつプロスタグランジンに参与する酵素cyclooxygenase(COX)の活性抑制作用が注目されている。COXにはCOX-1とCOX-2の2つがあるが、正常の大腸粘膜では発現していないCOX-2が大腸癌組織では高頻度で発現していること、NSAIDsの投与によりCOX-2の活性が抑制され、大腸癌の発生が予防できる可能性が期待されている。さらに、NSAIDsは大腸粘膜のアポトーシスを促進することも報告されている。

大腸癌の超高危険度群である家族性

表1. 各臓器別の主な癌化学予防候補物質

I. 肝癌	III. 前立腺癌
αカロテン	抗アルドステロン薬
βカロテン	フラボノイド
小柴胡湯	IV. 乳癌
ラクトフェリン	タモキシフェン
BCAA製剤	ラロキシフェン
インターフェロン	フラボノイド
クルクミン	V. 胃癌
II. 肺癌	βカロテン
葉酸	ビタミンC
βカロテン	VI. 喉頭癌, 口腔癌
小柴胡湯	βカロテン
CYP2A6阻害薬	ビタミンC
ビタミンE	クルクミン

表2. 大腸癌の化学予防の候補物質

I. 非ステロイド系抗炎症薬	IV. 食物繊維および関連物質	VIII. その他の食品成分
アスピリン	ヘミセルロース	Sアリルシステイン
スリダク	ペクチン	フコイダン
スリダク・スルフォン	消化抵抗性デンプン	クルクミン
インドメサシン	オリゴ糖	エピカロカテキン
ピロキシカム	V. 微量金属および関連物質	ラクトフェリン
セレコキシブ	セレンウム	キチン・キトサン
II. ビタミンおよび関連物質	カルシウム	IX. 他疾患薬
葉酸	フィチン酸	ピオグリタゾン
ビタミンC	VI. 多価不飽和脂肪酸	グリベック
ビタミンD	ドコサヘキサエン酸	スタチン製剤
ビタミンE	αリノレン酸	αグルコシダーゼ阻害薬
III. 5アミノサルチル酸製剤	VII. カロテノイド	5FU
サラゾスルファピリジン	αカロテン	乳酸菌製剤
5アミノサルチル酸	βカロテン	ウルソデオキシコール酸
	リコペン	エストロゲン

大腸腺腫症(FAP)に対してNSAIDsの一つであるスリダクを投与する臨床試験が数多く行われ、すべての試験で投与6ヵ月以内にポリープの消退効果を認めることが報告されている。

しかし、NSAIDsには腸管粘膜傷害や出血傾向などの副作用頻度が高く、長期間の投与は困難であり、予防薬として使用は困難であった。そこで、粘膜傷害の少ないCOX-2だけを選択的に阻害するCOX-2選択的阻害薬の大腸癌

予防効果が期待されたが、COX-2選択的阻害薬は心毒性をもつことが判明し、予防薬としての使用は困難となった。

低用量のアスピリン腸溶錠は心疾患予防のために広く用いられており、長期間服用の安全性は高いと考えられている。この錠剤による大腸癌予防法の開発のため、厚生労働省第3次対がん総合戦略研究事業の一つとして、700人の大腸腺腫患者を対象とした二重盲検無作為割付臨床試験が進行中であり、

その結果が待たれる。

葉酸

多くの症例対照研究やコホート研究では、野菜の摂取は大腸癌の発生を抑制することが示されている。野菜には葉酸が豊富なため、野菜における大腸癌予防効果の主成分は葉酸ではないかと考えられるようになった。米国のNurses' Health Studyのコホート研究の報告では、葉酸をサプリメントとして15年以上300 μg 以上摂取すると、大腸癌の相対危険度が0.21になることを報告している。15年未満では抑制効果がみられないため、葉酸が大腸癌を予防するためには長い期間が必要と考えられている。また、これらの効果はアルコール飲酒者でより顕著にみられる。

葉酸はDNA合成のメチル化に関与し、細胞増殖にも影響を与えていると考えられるが、大腸癌予防の機序についての詳細は明らかではない。

1999年にハーバード大学の癌予防センターから出された大腸癌予防のための提言では、400 μg の葉酸を含むビタミン剤を毎日服用することが勧められている。しかし、葉酸はレバーやほうれん草、春菊、焼き海苔などに多く、日本食では葉酸を比較的多く摂取できるため、日本人では欧米人ほど葉酸のサプリメントの必要性は高くないかもしれない。2002年の厚生労働省国民栄養調査によれば、日本人は40歳以上では葉酸を1日に300 μg 以上摂取しているが、若い世代ではその摂取量は

200 μg 程度と少なく、葉酸が少ない食事を摂取している場合には、大腸癌予防のために葉酸をサプリメントとして摂取することも考慮すべきかもしれない。

ウルソデオキシコール酸

ウルソデオキシコール酸 (UDCA) は、胆汁うっ滞を伴う肝疾患の利胆作用やコレステロール系胆石の溶解を目的として用いられている薬剤であるが、化学発癌動物モデルによる検討で、大腸癌の発生を予防する可能性も指摘されている。最近、原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis : PSC) を合併した潰瘍性大腸炎患者52人を、UDCA投与群とプラセボ群の2群に分けた臨床試験の結果が報告された。355人・年の経過観察において、dysplasiaまたは癌の発生は投与群で相対危険度が0.26と、有意に顕著な減少を認めた。

UDCAが大腸癌を予防する機序に関して、以下のようなことが知られている。*In vitro*においてUDCAは結腸癌細胞の増殖を抑制する。大腸腺腫、大腸癌患者やdysplasiaをもつ潰瘍性大腸炎患者の便では、癌の促進物質と考えられているデオキシ酸 (DCA) の濃度が上昇しているが、いくつかの試験において、UDCAは便中のDCA濃度を減少させる。その他にも、大腸粘膜細胞への直接作用として、大腸粘膜のアラキドン酸代謝の変化、テロメラーゼ活性の抑制、COX-2発現の抑制などが報告されている。この試験はPSCを

合併した潰瘍性大腸炎でのものなので、PSCを合併しない潰瘍性大腸炎でも、同様の発癌予防効果があるか否かの検討が必要であろう。

5アミノサルチル酸製剤

5アミノサルチル酸 (5-aminosalicylic acid : 5-ASA) 製剤は、潰瘍性大腸炎やクローン病などの治療に用いられる製剤であり、サルファ基とのアゾ結合をもつサラゾスルファピリジンと、腸溶剤にした5-ASA製剤がある。潰瘍性大腸炎では発癌リスクが増加するが、5-ASA製剤を長期間服用することにより、発癌リスクを減少できるとする報告が散見される。

5-ASAが大腸癌を予防する機序としては、5-ASA製剤の潰瘍性大腸炎の治療効果に伴う慢性炎症の改善による細胞増殖能の減少だけではなく、大腸粘膜細胞への直接的な効果として、抗酸化作用、細胞増殖抑制作用、アポトーシス促進作用などが考えられている。

英国での症例対照研究で、5-ASA製剤の治療により、大腸癌のリスクがオッズ比で0.25に減少するとの報告があった。しかし、カナダで行われた追跡調査では、大腸癌の発生に5-ASA製剤の服用状況は関係しなかったと報告されている。潰瘍性大腸炎では、炎症の程度により発癌率が異なること、炎症の程度により5-ASA製剤の投与量も異なることから、症例対照研究やコホート研究などの観察的研究では、5-ASA製剤の発癌予防効果は真の値より弱くなる可能性が高い。5-ASA製剤は潰瘍性大腸

炎の治療薬なので、投与しない群を設定する無作為割付臨床試験の実施は困難であるが、今後も臨床データの集積に注目する必要がある。

カルシウム

カルシウムは、酸化して胆汁酸や脂肪酸などの発癌促進物質と腸管内で結合することにより、癌化を防ぐ機序が考えられている。

動物実験において、カルシウムの投与により大腸粘膜の増殖抑制や、発癌剤や高脂肪食による大腸腫瘍の発生抑制効果があることが報告されている。ヒトの研究においても、高カルシウム食やカルシウムのサプリメント投与により、大腸粘膜の細胞増殖の減少、胆汁酸組成の変化、便抽出物の細胞毒性の低下などが報告されている。多くの症例対照研究やコホート研究でも、カルシウムを多く摂取する食事では大腸癌や大腸腺腫の発生を予防することが示されている。

10のコホート研究を集めて解析した報告が出されている。534,536人を対象に6~16年間にかけて観察し、4,992人の大腸癌を認めている。牛乳の摂取では、最も牛乳摂取の少なかった群（1日70g以下）に対して最も牛乳を摂取していた群（1日250g以上）では、相対危険度は0.85と有意に減少していた。また、食事からのカルシウム摂取量別の比較では、摂取量の少ない群に比べて多い群では相対危険度は0.86、食事からだけではなくサプリメントからのカルシウムも含めた検討で

は相対危険度は0.78と有意に減少していた。コホート研究は、症例対照研究に比してバイアスが少なく、得られた結果の信頼性が高い。今回、報告された53万人を超える集団の追跡研究は極めて信頼性が高いと考えられ、成績は重視すべきと考える。

さらに、カルシウムをサプリメントとして投与する二重盲検無作為割付臨床試験も実施されている。大腸腺腫をもっていた既往のある患者を1日に炭酸カルシウム3g（カルシウムとして1,200mg）投与またはプラセボ投与の2群に無作為に割り付け、4年目の大腸内視鏡検査における腺腫の発生の有無をエンドポイントとする試験である。913人が試験を完遂し、カルシウム投与群では大腸腺腫の発生が相対危険度0.85と有意に減少した。

2002年の厚生労働省国民栄養調査によれば、日本人は1日に平均546mgのカルシウムを摂取している。カルシウムの1日摂取量は、1946年には253mgであったが、それから急激に増加し、1970年には536mgになり、その後はほぼ一定になっている。このような経過から、最近、日本で大腸癌が急激に増加している原因はカルシウムの摂取量の不足とは考えにくく、日本人に大腸癌予防のためにカルシウムをサプリメントとして投与すべきかどうかについては、慎重に検討する必要がある。

エストロゲン

米国では最近20年間において男性より女性で大腸癌の減少が目立ち、その

理由として、閉経後に使用されるホルモン剤の関与が指摘されている。エストロゲンによる大腸癌予防の機序として、二次胆汁酸の産生抑制、大腸粘膜に直接作用してインスリン様成長因子Iの産生の抑制などが考えられている。

大規模なコホート研究であるCancer Prevention Study IIにおいて、ホルモン補充療法により結腸癌死が相対危険度0.71と有意に抑制したことが報告された。その効果は長期間使用している者ほど強くみられた。同じく、大規模なコホート研究であるNurses' Health Studyにおいても、ホルモン補充療法を行っている者は結腸癌の発生相対危険度が0.65、大腸腺腫では0.74と有意に抑制していた。

大規模な臨床試験の結果も報告されている。50~79歳までの閉経後の女性16,608人を対象に、エストロゲン（1日conjugated equine estrogensとして0.625mg）とプロゲステロン（1日medroxyprogesteroneとして2.5mg）を投与する群と、プラセボを投与する群に分けた。主エンドポイントは、大腸癌の発生の有無である。平均5.6年の介入期間に、ホルモン投与群からは43人、プラセボ群からは72人の大腸癌が認められ、ホルモン投与群の相対危険度は0.56と、有意に大腸癌の発生が抑制された。しかし、ホルモン投与群でみられた大腸癌は、プラセボ群に比べて進行したステージで発見される傾向がみられた。

日本では、大規模なコホート研究によるホルモン補充療法の成績は報告されていないため、それらの結果が待た

れる。

乳酸菌製剤, オリゴ糖

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少しだけ実施されている。Roncucciらは、ラクツロース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¹⁾。しかし、乳酸菌製剤を直接投与して大腸腫瘍の発生予防効果を見る臨床試験は、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ヵ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²⁾を実施した。乳酸菌製剤は、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。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年目において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べ、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ことが示された。

その他

β カロテンやビタミンEなどを用いた大腸癌予防のための介入試験が行われているが、これまで有効な報告は出していない。最近になり、心疾患の予防のために β カロテンやビタミンEを投与した対象者1,000人以上の12件の臨

床試験について集計し、 β カロテンを投与したグループでは、投与していない群に比べて死亡率が高いことが報告された。この結果より、 β カロテンを用いた臨床試験は中止すべきとこの報告では結論されている。これからも、大腸癌予防のための臨床試験が予定されているが、有害事象に関して十分に情報を収集し、慎重に行う必要がある。

●文献

- 1) 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
- 2) 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

Plasma Isoflavone Level and Subsequent Risk of Breast Cancer Among Japanese Women: A Nested Case-Control Study From the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group

Motoki Iwasaki, Manami Inoue, Tetsuya Otani, Shizuka Sasazuki, Norie Kurahashi, Tsutomu Miura, Seiichiro Yamamoto, and Shoichiro Tsugane

From the Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center; Department of Sport and Exercise Nutrition, School of Physical Education, Sendai University; and the Cancer Information Services and Surveillance Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo, Japan.

Submitted August 16, 2007; accepted December 6, 2007; published online ahead of print at www.jco.org on March 3, 2008.

Supported by grants-in-aid for cancer research, for the Third Term Comprehensive Ten-Year Strategy for Cancer Control, and for Research on Risk of Chemical Substances from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan; and Grant-In-Aid No. 17015049 for Scientific Research on Priority Areas and Grant-In-Aid No. 17790378 for Young Scientists from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan and Japan Society for the Promotion of Science.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Motoki Iwasaki, MD, PhD, Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan; e-mail: mciwasak@gan2.res.ncc.go.jp.

© 2008 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/08/2610-1677/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9664

A B S T R A C T

Purpose

Because they have large variations in consumption, Asian countries are suitable settings for studies of the effect of relatively high-dose isoflavone intake on breast cancer risk. Nevertheless, no prospective study from Asia has assessed blood or urine levels as biomarkers of isoflavone intake.

Patients and Methods

A total of 24,226 women ages 40 to 69 years in the Japan Public Health Center-based prospective study who responded to the baseline questionnaire and provided blood in 1990 to 1995 were observed to December 2002. During a mean 10.6 years of follow-up, 144 patients newly diagnosed with breast cancer were identified. Two matched controls for each patient were selected from the cohort. Isoflavone levels were assessed by plasma level and food frequency questionnaire, and the odds ratio of breast cancer according to isoflavone level was estimated using a conditional logistic regression model.

Results

We found a statistically significant inverse association between plasma genistein and risk of breast cancer, but no association for plasma daidzein. Adjusted odds ratios for the highest versus lowest quartile of plasma level were 0.34 for genistein (95% CI, 0.16 to 0.74; *P* for trend, .02) and 0.71 for daidzein (95% CI, 0.35 to 1.44; *P* for trend, .54). Median plasma genistein values in the control group were 31.9 ng/mL for the lowest and 353.9 ng/mL for the highest quartile groups. Regarding dietary intake of isoflavones, nonsignificant inverse associations were observed for both genistein and daidzein.

Conclusion

This nested case-control study found an inverse association between plasma genistein and the risk of breast cancer in Japan.

J Clin Oncol 26:1677-1683. © 2008 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Soy foods, a traditional staple dish in Asian countries, are a primary source of isoflavones, such as genistein and daidzein, which are classified as phytoestrogens. Because breast cancer risk is substantially lower in Asian than Western countries,¹ the contribution of a high isoflavone intake to low breast cancer risk has been hypothesized.² This hypothesis has been supported by *in vitro* studies at high genistein concentrations and in the majority of animal studies, which together have demonstrated various anticancer effects of isoflavones acting via both estrogen-dependent and -independent mech-

anisms.^{3,4} Estrogen-dependent mechanisms arise through the mediation of estrogen receptor α and β , owing to the similar chemical structure of isoflavones to the human estrogen hormone and their binding affinity to estrogen receptors.^{4,5} For this reason, they have been hypothesized to behave like selective estrogen receptor modulators. In contradiction to potential protective effects, however, genistein exhibits estrogenic properties at low concentrations, which could theoretically enhance breast cancer risk.^{3,4} In fact, some animal studies have reported that genistein stimulates tumor development and growth.^{6,7} Although a recent meta-analysis found that soy intake was associated with a