新しい薬学をめざして 35, 121-129 (2006).

「抗酸化剤神話」の崩壊をめぐって (2)

水谷民雄

1 はじめに
2 抗酸化剤神話の背景
2.1 酸化ストレスと疾患
2.2 βカロテンとがん―実験的研究，疫学研究
2.3 ビタミンEと心血管疾患―実験的研究，疫学研究
3 βカロテン補充投与によるがんの予防
3.1 ランダム化比較試験の概要

（以上，前号に掲載済み）

3.2 ランダム化比較試験の結果をめぐる論評

3.1項では，βカロテンによるがん予防に関して1990年代に報告されたランダム化比較試験の結果を紹介したが，これらの結果―とりわけATBC試験とCARET試験のネガティブな結果を受けてさまざまな論評・総説などが発表されている[4,14-20]。これらの論文に見られる主な論点は，

①特定の食事成分のベネフィットを裏づけるうえでの疫学的エビデンスの限界と，大規模ランダム化比較試験の重要性の指摘

②βカロテンのサプリメントとしての利用への批判

③βカロテンによるがん予防に関する疫学研究とランダム化比較試験の結果の不一致に対する考察
④βカロテンに関する臨床試験を実施することの非倫理性の指摘
などに整理できる。

本項ではまず，これらの論文のなかから，論点①，②，③などを中心にした包括的な論評として2編を選び，その概要を紹介する。その1つはCARET試験の結果が報告された直後（1996年）にウェブ・ジャーナル*International Health News*に掲載されたものであり，他の1つは2005年の*Am J Clin Nutr*誌に掲載された新しい論文である。

*International Health News*誌：βカロテン―敵か？，味方か？[14)]

ほんの少し前まで，βカロテンはがんと心臓病に対する戦いの力強い味方として歓迎された。今日では，多くの研究者がβカロテン・サプリメントのベネフィットに対して深刻な疑問を抱いている。いったい何が起きたのか。

多くの研究が，緑黄色野菜に富む食事を摂る人々はがんや心臓病になりにくいことを示してきた。また，血中のβカロテン濃度が低い人々は心臓病とがん（とりわけ肺がん）の罹患率が高いことも確立された事実である。

1981 年，野菜がもつ予防効果の「活性成分」はβカロテンであり，βカロテンを補充投与するとある種のがんを予防できるかもしれないことが示唆された［注 1］。この考えは，βカロテンが抗酸化剤であり，野菜に最も豊富なカロテノイドであるという事実に基づいていた。抗酸化剤はフリー・ラジカルによる DNA 損傷に抵抗する。さらに，ビタミン A もある種のがんの発生を阻害するが，βカロテンは肝臓・腸で容易にビタミン A に変換されるという事実も，上記の考えを補強するものと見られた。より最近の研究では，βカロテンの予防効果は，そのビタミン A 生成能よりも，むしろ抗酸化作用に起因すると見られている。

βカロテンががん予防薬となるかもしれないという 1981 年の提案を受けていくつかの補充投与試験が実施された。これらのうち 3 つの臨床試験は，特に喫煙者における肺がんの予防に焦点を合わせたものである。

1996 年の春［注 2］までには，もはや証拠を無視することができなくなっていた。若干の補充療法の支持者たちは，これらの試験には欠陥があり，最初から成功する見込みがなかったと主張し続けたが，ほかの信頼の置ける研究者たちは，大量のβカロテンの補充投与は推奨できないと結論した。

それではいったい何が間違っていたのか？ βカロテンは味方なのか敵なのか？ 説明は簡単ではないにしても，答えはきわめて明快である。過剰の合成βカロテンを単独で補充投与することは利益をもたらさず，特に喫煙者にとっては有害であるかもしれない。この結論は，緑黄色野菜ががんを抑制するという疫学的なエビデンスの価値を損ねるものではない。

それでは補充投与はなぜ有効でなかったのか。いくつかの説明が可能であるが，その当否

は今後の研究をとおして明らかにされるであろう。

1. すべての臨床試験で合成βカロテンが用いられたが，これはほぼ 100%がトランス-βカロテンである。トランス-βカロテンは，よく吸収され，容易にビタミンAに変換されるが，重大な難点を抱えている。βカロテンを単独で摂取すると血中リコペン濃度が著しく低下するが，トランスβカロテンは特にこの効果が著しい。リコペンはヒト血中の最も効果的な脂溶性抗酸化剤であるので，その濃度が 25%以上低下すると重大な影響がある。天然起源のβカロテンを含むサプリメントではリコペン濃度の低下が起こらないことを示した実験がある。
2. 一部の研究者は，ヒト体内での抗酸化剤としてのβカロテンの有効性を問題にし始めている。この疑念は特に合成トランス-βカロテンに当てはまる。最近の実験によると，合成βカロテンに比べて，天然（藻類）βカロテンが抗酸化剤として 4 倍強い効果を示す。別の実験では，βカロテンは，リコペン，αカロテン，ビタミン E に比べて，有意に効果が劣っていた。
3. これまでに，がん予防に効果がある野菜類の有効成分がβカロテンであることを実際に科学的に立証した報告はない。最近，ある研究者たちはルテインやゼアキサンチンがβカロテンと同等，ないしはそれ以上に重要であると見ている。
4. 食事からのβカロテン摂取量は 1 日 2-5mg であるが，ある臨床試験では合成βカロテンを 1 日 30mg 投与し，このとき血中βカロテン濃度は 10 倍またはそれ以上に上昇した。このような異常に高濃度のβカロテンの影響については何も知られていないが，長期間にわたると有害であるとも考えられ，ほかの重要なカロテン類の濃度に重大なインバランスが生じることは確実であろう。
5. βカロテンは，血管内や大部分の内臓器官のような酸素分圧の低いところで抗酸化剤として最高の活性を現し，肺のように酸素分圧が高いところでは効果的でない。一部の研究者たちは，高い酸素分圧下ではβカロテンがプロオキシダント（酸化促進剤）として働くと考えている。この作用はβカロテン濃度が高い場合に特に強い。いくつかの臨床試験ではβカロテンの血中濃度が正常レベルの 10 倍になったことを考えると，プロオキシダント作用は肺がんのイニシエーションを引き起こしうる程度に増強された可能性がある。

喫煙者はβカロテンを単独でサプリメントとして摂るべきでないことは明白であり，非喫煙者がそうすることにも利益はないようである。しかし，喫煙者，非喫煙者ともに，緑黄色野菜を多く摂取すると利益を得ることができる。天然起源のβカロテンを多く（1 日 6-8 mg）摂る人は，そうでない人に比べて，肺がんまたは大腸がんのリスクが約 2 分の 1 になることが知られている。不幸にも，米国での最近の調査によると，推奨されている 1 日 5 皿の果物・野菜を摂取するのは男性の 20%以下，女性の 30%以下に過ぎない。したがって，サプリメントの摂取に頼らなくても，改善の余地はたくさんある。

化学予防剤としてのカロテン類の研究は続いており，しばしば新しいエキサイティングな展開が報告される。最近の研究では，トマトソース（リコペンの供給源）を多量に摂取する人では前立腺がんのリスクが低下することが示された。がん化学予防剤としてのルテインに関する研究も進行中である。

がんと心血管疾患の高いリスクをもつ人々にとって，天然に由来し，血中で通常の標準的なカロテン比を維持するように設計されたβカロテンのサプリメントが有益であるという可能性は残されている。しかしながら，これは今後の証明に待たなければならない。

したがって，カロテンをめぐるパズルで残された謎が解決されるまでは，喫煙と間接喫煙への被曝を避け，野菜と果物を多く摂り，カロテノイドを単独で多量に摂取することを避けるのが慎重なやり方である。

_Am J Clin Nutr_誌：βカロテンとがんの歴史―観察研究から介入試験へ[4)]

…われわれが，科学的な知見を，特定の公衆衛生上の課題に適用し，公衆に対して勧告することを許容してもよいと見なせるのは，いつの時点であろうか？

この点に関して，βカロテンとがんとの関係の歴史は，栄養素と疾病予防との間の因果関係を示すための研究プロセスの複雑さを例証している。

ここ 30 年の間に繰り広げられてきたβカロテンをめぐるストーリーは，解決にはほど遠い際立った論争のゆえに，栄養学研究の複雑さを例証している。

このストーリーは，山あり谷ありで，「βカロテンの興隆と没落」あるいは「βカロテンと健康：聖杯の探求［注 3]」，「サイレンの歌［注 4]」，「ジキル博士とハイド氏 」，「果てしのない物語」などと題することもできよう。

1990 年代の初めには，βカロテンの摂取に関する栄養学上の勧告を策定する際に利用できたのは，観察的研究と実験的研究のデータだけであった。しかし，これらのエビデンスは，関連の ①首尾一貫性，②強固さ，③用量反応関係，④生物学的妥当性などの因果関係の判断基準に基づいて，カロテノイドに富む食物（またはβカロテン）の摂取に関する追加的な勧告と特別な強調表示を支持するのに十分であると見なされた。当時得られたデータが，80 年代のビタミン・サプリメント人気の上昇に貢献したことは間違いない。

1990 年代には，多くの人びとが，性急に，しかし確信をもって，80 年代に開始された介入試験の結果を待ち受けた。よく設計されたランダム化比較試験は，栄養素の摂取と病的な状態（例えば，がんのリスク）との間の因果関係について，十分に関連づけられた，特異的で，説得力のあるエビデンスを提供すると考えられており，栄養上の勧告を開発するうえで重要な役割を果たす。ランダム化比較試験は観察的研究に固有のバイアスの大部分を回避することができる。がん予防を目的として抗酸化微量栄養素の補充投与を行ったランダム化比較試験が 80 年代に開始され，その一部が 90 年代半ばまでに完了した。1993 年から 2000 年までの間に，5 つの大規模ランダム化比較試験[9-13)]の結果が発表された。

中国の一般住民について実施された Linxian 試験（1993 年）[9)]は，微量栄養素の組み合わ

せ投与であり，その介入効果を 3 つの栄養素のいずれか 1 つに明確に帰すことはできないが，試験の結果は，抗酸化栄養素，特にβカロテンの予防効果に関する観察研究の結果と一致していた。しかし，林県地域の住民は胃・食道がんの罹患率と，栄養不足の頻度が高いことに留意しておく必要がある。

Linxian 試験の報告後 数か月を経て報告された ATBC 試験（1994 年）[10]の知見は，野菜・果物のβカロテンと肺がんとの関係に関するこの 20 年来の研究の解釈に突然の疑いが提起されることとなった。「βカロテンの凋落」の始まりである。ATBC 試験の結果は，CARET 試験（1996 年）[11]の結果が報告されるまでは，用心深く，かつ一部の人からは疑いの目で見られた。その後，ATBC 試験と CARET 試験の一致したデータは，従来の疫学研究の結果ときわめて明白な矛盾を生み出した。

1990 年代に報告された一連の臨床試験の結果は，試験された用量と期間において，補充投与されたβカロテンのがん予防における役割を支持しなかった。これらの結果は疫学研究の結果と対立するように見える。これらの試験結果からすると，薬理的用量のβカロテンの補充投与が大部分の肺がんの予防に有益であるとは考えにくく，喫煙者に対しては有害な作用（例えば，がんのプロモーションあるいはプログレッションの促進）が起こる有力なエビデンスを提供するものである。これらの試験はコホート研究と症例対照研究の解釈の問題（例えば，有効なのは食事中のβカロテンなのか？）を提起し，すでに解決済みと考えられていたβカロテン・サプリメントの安全性問題を再浮上させた。臨床試験の結果は，βカロテンの補充投与を推奨することに注意を促し，現時点で栄養学的な勧告を食物特異的なものから栄養素特異的なものに変えることに異議を唱えるものとなっている。

2 つの臨床試験のネガティブな効果が報告されたのち，βカロテンの役割についての見方は根本的に変化した。ある研究者たちはβカロテンに関する臨床試験をこれ以上実施しないよう要求し，その無規制な使用の危険性と責任について懸念を表明した。FDA は，ATBC 試験と CARET 試験の結果にもとづいて，1994 年 DSHEA 法の下で，βカロテンのがん予防に関する健康強調表示を拒否した。このために，βカロテンの予防効果に関して 1980 年代にふくらんだ希望は，90 年代の終わりにはまったく消失した。あたかも，ジキル博士がハイド氏になったかのように。βカロテンは予防効果がないだけでなく，有害であり，喫煙者の間では肺がんリスクが増加した。にもかかわらず，βカロテンの経験はサプリメント産業にほとんど影響を及ぼさなかったと見え，過去 5 年間にその売り上げは，2 倍に伸び 130 億ドル（2 万銘柄）に達した。

観察研究とランダム化比較試験との，またランダム化比較試験どうしの明白な食い違いは，試験対象集団の選択（一般の集団か，ハイリスクの集団か；栄養状態が良好か，不良か；抗酸化ステータスが十分か，不十分か），補充投与の用量（栄養学的レベルか，それ以上か），試験された抗酸化剤の数（1 種類か，2 種類か，それ以上か），投与のタイプ（単独か，バランスがとれた組み合わせか）などの違いによって説明が可能であろう。

ここまでに紹介した2編の論文のほかに，Greenwaldによる*J Natl Cancer Inst*誌の論説[18]では，βカロテンのベネフィット評価におけるランダム化比較試験の意義（論点①）に関して次のように述べている。

もし ATBC 試験や CARET 試験などのランダム化比較試験が実施されていなければ，疫学的エビデンスに基づいて特別な食事指針が検討されていたと思われるが，この取り組みはおそらく公衆の健康に被害をもたらすこととなったであろう。βカロテンをめぐる物語は，食物成分のベネフィットに関する仮説を立てるための基礎を提供することはできるが，これらの仮説は，次の段階では大規模ランダム化比較試験によって検証される必要があることを明示している。

また，βカロテンのベネフィット評価における疫学研究とランダム化比較試験の結果の不一致（論点③）に関して，先の2編の論文では，その原因をおもにランダム化比較試験のプロトコルの問題に帰する立場をとっているが，*Eur J Cancer*誌の総説[20]では，ランダム化比較試験の前提となっている「抗酸化剤仮説」に批判の目を向けて次のように述べている。

Peto らの総説［注 1］の編集者は，その論文の脚注で「(もしもそんなものがあるとして）軽率な読者は，Peto らの論文を，大量のニンジンの摂取によっていつでもがんが予防できることを示したものと受け取ってはならない。血中レチノール濃度とがん予防との関連性は，いまのところ暫定的なものである」と述べている。介入試験が示した入り混ざった結果を見ると，この編集者には先見の明があった。四半世紀後のいまも，このコメントはなお適切である。わらわれはなぜ果物・野菜ががんを予防するのかをまだ知らない。しかし，それらが高濃度の抗酸化物質を含むからという理由だけによるものとはますます考えにくくなっている。われわれは，植物成分（抗酸化剤である場合も，そうでない場合も）が，細胞内情報伝達とアポトーシス，抗酸化酵素，第 1 相・第 2 相の異物代謝酵素，DNA 修複など多くの細胞機能に影響し，発がんの過程に関わる遺伝子の発現に影響する可能性をも考慮しておく必要がある。

一方，次に紹介するMarshallによる*J Natl Cancer Inst*誌の論説[15]では，疫学研究とランダム化比較試験の結果の不一致（論点③）について，もっぱら疫学研究の不備に起因するものと見なす立場から論じている。

***J Natl Cancer Inst*誌：βカロテン―疫学研究にとっての誤り**[15]

本誌今月号に掲載された WHS 試験の報告 [13]は，βカロテンのサプリメントががんの化学予防剤として無価値であることをいっそう明確にした。いま，実際，βカロテンの化学予防に関して，さらに追加的な試験を実施することは正当化し難いと思われる。この試験は投与期間と観察期間が限られているため，ネガティブな結果を，説得力をもって示したこれまで

の臨床試験に比べると，その説得力は脆弱である。それにもかかわらず，この試験では，βカロテンの投与は，ほかの試験の結果と一致して，がんを予防しなかった。

観察的な疫学研究のエビデンスは，臨床試験によって得られたエビデンスときわだった対照をなしている。疫学研究は，βカロテンが，がん，とりわけ肺がんのリスクの減少と関連していることを一貫して示してきた。疫学研究の結果と臨床試験の結果との乖離を不可解にしているのは，前者が，がんの予防効果を示唆する点できわめて首尾一貫していることである。

臨床試験が重要な効果を見落としたと主張されるかも知れない。このことは可能性としては否定できないが，現実にはありそうもない。投与・追跡期間が 4～12 年以上にも及ぶ臨床試験がいずれも予防効果のエビデンスを示していない。βカロテンの用量が不足していたとの主張は成り立たない。それぞれの試験で，被験者の血中βカロテンレベルは 2 倍以上に上昇した。βカロテンの補充投与ががんを予防しないことは明らかである。

補充投与の効果は別にしても，βカロテンががんに対して予防的な効果をもつ可能性があると主張されるかもしれない。疫学研究において，さまざまな量のβカロテンに富む食品を含む食事によって達成しうる範囲内で，βカロテンの血中濃度とがんのリスクの間に逆相関関係が観察された。予防効果をもたらさないのは，その範囲を越えた補充投与である。自由に生活している集団の間で通常摂取される範囲内では，βカロテンが予防効果を示し，それを越える量のβカロテンはリスクを増やすという可能性はある。しかし，このような非直線的な関係を予測させる生物学的な理由は知られていないし，そのような関係の存在を示唆するヒトについてのデータもない。

現存するエビデンスの全体についての最も理にかなった説明は，われわれが疫学的なエビデンスから引き出した結論が，（多分，しかるべき理由があって）間違っていたということである。

この論説はここで，疫学研究の方法上の問題点として，

①βカロテンの摂取量評価のためのデータが科学的な質に欠け，定量性が乏しかったかもしれないこと

②βカロテンの予防効果を示唆している研究の多くで，交絡因子に対する統計学的なコントロールが十分でなく，観察された予防効果はアーティファクトであり，実際には，βカロテン摂取量と相関する別の何かが，がんリスク変動の原因であったかもしれないこと

の2点を挙げたのち，結論として次のように述べている。

がん予防研究者は，βカロテンの有用性についてのコンセンサスが形成されてきた道筋を注意深く検証する必要がある。有用性を裏づけるエビデンスは確実なもののように見えた。研究者の注意力が近視眼的でポジティブな研究に限って報告し，注意を向け，ネガティブなものを見逃してきたのだろうか？ 食物には何千という栄養素と，何百というカロテノイドが含まれている。われわれがためらいもなくβカロテンに焦点を合わせたことは明らかに誤

りであった。

われわれは，観察的データを引き出した方法を再考し，疫学的方法の限界と曖昧さをもっと虚心坦懐に認識する必要があるかもしれない。

最後に，βカロテンに関する臨床試験の非倫理性（論点④）については，既に紹介した*Am J Clin Nutr*誌の論評[4]でも一部で言及されているが，*Eur J Cancer*誌の総説[20]には次のような記述が見られる。

…これらの臨床試験［注 5］の失望的な結果は多くの反省と困惑をもたらした。健康上の理由で食事に抗酸化剤を補充することは正当化できない。βカロテンの臨床試験をさらに積み重ねれば，カロテノイドには明白な酸化的傷害の抑制効果があるのに，がん自体を予防する効果はない（しかも，少なくとも喫煙者のような高リスク集団では明らかに発がんを促進する）というパラドックスの理由を解明できるかも知れないが，このような臨床試験に倫理的な同意を取り付けることもまた困難である。

なお，ATBC試験とCARET試験では，いずれも中間的な結果の集約で，βカロテン補充投与が肺がん罹患率，総死亡率などを増加させることが判明し，倫理的な考慮から，当初の計画より早く介入投与試験が中断されている。βカロテンによるがん予防を目的とした臨床試験の多くは米国国立がん研究所（NCI）の関与の下に行われてきたが，NCIでは，Linxian試験，ATBC試験，CARET試験，その他の試験への参加者を対象に，健康への長期的な影響を調べるため，介入投与中止後の追跡調査を行っている。これらのうちATBC試験[21]とCARET試験[22]については，追跡調査の結果がすでに報告されている。いずれの報告も，1990年代に発表されたそれぞれの試験の中間報告[10,11]と一致して，βカロテン補充投与が肺がん罹患率と総死亡率を増加させることを再確認する結果を得ている。なお，Duffield-Lillicoによる*J Natl Cancer Inst*誌の論説[19]は，これら2つの追跡調査報告を受けて発表されたものである。

［次号へ続く］

［注 1］

2.2 項で述べた Peto らの論文[7]を指す。

［注 2］

ATBC 試験の報告[10]（1993 年）に続いて CARET 試験[11]の結果が報告された時期を指す。

［注 3］

キリストが最後の晩餐に用い，ヨセフが十字架上のキリストの血を受けたという聖杯を騎士たちが探求する物語（聖杯伝説）を意味している。

［注 4］

ギリシャ神話中の半人半鳥，美声の海の魔女たちの歌声。舟人を魅惑し，死に至らしめると言われる。

［注 5］

ATBC 試験，CARET 試験，PHS 試験などを指す。

文　献

文献 4,7,9-13）は本稿（1）（「新しい薬学をめざして」2006;35:99-105.）を参照のこと。

14) Larsen HR. Beta-carotene: friend or foe? International Health News in July 1996. http://vvv.com/HealthNews/beta_carotene.htm

15) Marshall JR. β-Carotene: a miss for epidemiology. J Natl Cancer Inst 1999;91:2068-2069.

16) Albanes D. β-Carotene and lung cancer: a case study. Am J Clin Nutr 1999;69:1345S-1350S.

17) van der Vliet A. Cigarettes, cancer, and carotenoids: a continuing, unresolved antioxidant paradox. Am J Clin Nutr 2000;72:1421-1423.

18) Greenwald P. β-Carotene and lung cancer: a lesson for future chemoprevention investigations? J Natl Cancer Inst 2003;95:E1.

19) Duffield-Lillico AJ, Begg CB. Reflections on the landmark studies of β-carotene supplementation. J Natl Cancer Inst 2004;96:1729-1731.

20) Collins AR. Antioxidant intervention as a rout to cancer prevention. Eur J Cancer 2005;41:1923-1930.

21) The ATBC Study Group. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. JAMA 2004;290:476-485.

22) Goodman GE, Thornquist MD et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. J Natl Cancer Inst 2004;96:1743-1750.