低用量アスピリンによる大腸がん予防

宮本真吾, 石川秀樹, 若林敬二, 酒井敏行, 武藤倫弘*

Chemopreventive effects of low-dose aspirin on colorectal carcinogenesis

Shingo MIYAMOTO, Hideki ISHIKAWA, Keiji WAKABAYASHI, Toshiyuki

SAKAI, Michihiro MUTOH

要約: 症例対照研究やコホート研究ではアスピリンの常用者は大腸がんの発生頻度が低いことが多数報告されている。ランダム化比較試験においても、アスピリンは大腸がんの前がん病変である腺腫の発生を予防することがメタ解析レベルで示されている。大腸がんに関しては、これまで明らかではなかったが、アスピリン介入試験の終了後、長期間追跡すると大腸がんの発生を抑制することが示された。以上は欧米のデータであるが、日本でもアスピリンを用いた大腸がん予防を目的とした2つの二重盲検無作為割付試験が報告されており、現在ではアスピリンの実用化に向け、最適化に関する大規模試験が行われている。本稿では、アスピリンの大腸がん予防介入試験の現状を紹介するとともに、アスピリンの標的として可能性のある血小板と大腸がんとの関連性について考察する。

宮本真吾

2009年5月 京都大学大学院農学研究科 卒業(農学博士)

同年6月 京都大学大学院農学研究科 博士研究員(日本学術振興会 特別研究員)

2010年4月 University of Connecticut Health Center Postdoctoral Researcher

2014年12月 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター予防研究部 特任研究員

Key words: aspirin, chemoprevention, colorectal cancer, cyclooxygenase, platelet

1. アスピリンの大腸がん予防介入試験

Kune ら¹⁾の症例対照研究により、アスピリン服用者の大腸がん発生率が40%減少していることが1988年に報告されてから、大腸がんに対するアスピリンの抑制効果に関する多くの研究がなされた。Flossmann ら²⁾は、19の症例対照研究のメタ解析を行い、アスピリンやNSAIDsを使用しなかった群と比べて、使用したことのある群では大腸がん罹患に関するオッズ比(OR)は0.80[95%信頼区間(95%CI): 0.73–0.87]であり、用量・服用期間依存的に有意に低下することを示した。

コホート研究についても多くの検討がなされているが、2008年にChan ら³⁾が行った医療関係の男性約5万人に対するコホート研究において、アスピリンや非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)常用者は、非常用者と比べて大腸がん罹患に関する相対危険度(RR)は0.79(95%CI: 0.70–0.90)と有意に低く、その服用期間に依存していた。

最もエビデンスの高い研究方法は二重盲検法による無作為割付臨床試験であるが、健常者の大腸がんの発生をエンドポイントとすると臨床試験には膨大な参加者数と長期間の介入が必要であるため、現実的ではない。一般的に、大腸がん化学予防剤の想定服用者は健常者よりも大腸がんのリスク保有者となると考えられるため、大腸がん予防介入試験では、大腸がんの高危険度群である家族性大腸腺腫症(FAP)やLynch症候群、大腸腺腫や大腸がんの既往者などが対象となり、多くの場合、大腸がんの前がん病変である大腸腺腫の発生をエンドポイントとした

*責任者連絡先:

国立研究開発法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター予防研究部

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

Tel: 03-3542-2511, Fax: 03-3543-9305

E-mail: mimutoh@ncc.go.jp

臨床試験が行われている。

Burn らは FAP 患者を対象としたアスピリンの二重盲検無作為割付臨床試験(CAPPI)を行った⁴⁾。この臨床試験では若年の FAP 患者(10~21 歳)にアスピリン(600 mg/日)を 1~12 年投与し、腸ポリープ数の減少傾向を認めている。われわれも FAP を対象としたアスピリンの二重盲検無作為割付臨床介入試験(J-FAPP Study II)を行い、われわれは 35 人の FAP 患者に対して、低用量アスピリン(100 mg/日)と偽薬を 6~10 カ月間投与した。主解析であるポリープ減少をアスピリンの相対有効率として計測すると 2.33 (95%CI: 0.72~7.55)と多い傾向が認められた。また、小さなポリープ(アスピリン投与前の平均腫瘍径が 2 mm 未満)を対象としたサブ解析を行うと、投与後の腫瘍径は有意に縮小していることがわかった⁵⁾。

大腸腺腫や大腸がんの既往者に対するアスピリンの二重盲検無作為割付臨床介入試験は、欧米で 4 つ報告されており、このメタ解析結果が Cole らにより報告されている⁶⁾。主解析として新たな大腸腺腫の発生の有無を解析し、サブ解析として advanced lesion(絨毛成分あり、直径 1 cm 以上、腺腫内がんや浸潤がん)や有害事象の発生の有無を解析している。その結果、アスピリンは腺腫で 88%, advanced lesion で 72%とそれらの発生を有意に抑制していることが明らかとなった。日本人を含む東洋人を対象とした大腸腺腫や大腸がんの既往者に対するアスピリンの二重盲検無作為割付臨床介入試験はこれまで報告されていなかったため、われわれは大腸腫瘍患者に対して低用量アスピリン腸溶錠(100 mg/日)を 2 年間投与する多施設二重盲検無作為割付臨床試験(J-CAPP study)を行った⁷⁾。主解析を投与 2 年後の大腸腫瘍の発生の有無としたが、アスピリン群 152 人中 96 人、プラシーボ群 159 人中 86 人は 2 年間に大腸腫瘍の発生を認めなかった。年齢、性、エントリー前の大腸腫瘍数で補正した OR は 0.60(95%CI: 0.36~0.98)となり、東洋人においてもアスピリンは大腸腫瘍の発生を有意に抑制することがわかった。興味深いのは、J-CAPP study において喫煙の有無で層別化すると、現在非喫煙者(禁煙者を含む)では OR=0.37(95%CI: 0.21~0.68)であり、より強力にアスピリンは大腸腫瘍の発生を抑制したが、現在喫煙者の OR は 3.44(95%CI: 1.12~10.64)と逆に増加し

たことである。喫煙との逆相関関係は、まだわれわれの報告のみであるので、より正確な評価を得るためには今後の追試の結果を待つ必要がある。

アスピリンは心疾患予防のための無作為割付試験が複数行われているので、これらの試験から大腸がん罹患へのアスピリンの影響を解析することができる。2010 年に Rothwell ら⁸⁾が報告した 5 つの臨床試験の 20 年間の追跡データの解析結果によると、アスピリンは投与量に依存しないが長期投与によって大腸がん死亡を OR=0.66(95%CI: 0.51~0.85)と有意に減少することがわかった。ここでは、アスピリンの大腸がん予防効果は、近位大腸(盲腸から横行結腸)において強いことが示された。さらに 2011 年には 8 つの臨床試験の結果を合わせて解析しているが、大腸がん以外にも胃がん、食道腺がん、肺がんなどでもアスピリンは、がんの発生を予防している⁹⁾。動物実験でも示されているが、アスピリン等の NSAIDs は腺がんに対してより強い抑制効果を示すことがその特徴として挙げられると考えられる。

今後、アスピリンを臨床で実際に用いるためには、アスピリンの有効性が高く、副作用が少ない服用対象者の絞り込みを行う必要がある。例えば遺伝子多型調査、投与量や投与方法、その他の薬剤(がん化学予防剤など)との組み合わせなどの最適化研究が必要である。これらの問題点を考慮し、北デンマークで大腸がんと診断された患者(10,280 症例数)を対象に最近、研究が行われたが、5 年以上の長期の連続的な低用量アスピリンの使用が大腸がんリスクを減少するのに有効であると報告されている¹⁰⁾。わが国においても、これらの課題の克服のため、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)戦略推進部がん研究課の委託業務(題目「がん化学予防薬の実用化をめざした大規模臨床試験」および「大腸がん超高危険度群におけるがんリスク低減手法の最適化に関する研究」)にて、現在、研究が行われている。

2. 血小板と悪性腫瘍

血小板は組織損傷時に重要な役割を担い、止血作用に加え、とくに損傷治癒時の炎症反応との関連が示唆されている。そして、血小板のこの生理的な役

割が破綻すると様々な病態に結びつくことが想定されている。例えば、1968年に報告された血小板数とがん転移との関連が挙げられる¹¹⁾。腫瘍随伴症として血小板増多はがん患者の10～57%に認められるが¹²⁾、tumor cell-induced platelet aggregation (TCIPA) が、がん細胞増殖とその転移に重要な役割を担っていると考えられている¹³⁾。又、血小板は生理活性物質の放出を促進し、血管新生と細胞増殖を促進すると考えられている。既存の血管より新しい血管が形成される血管新生は、生理的な状態では創傷治癒などにおいてのみ観察されるが、がんにおいては病的血管新生が多く発生している。腫瘍血管新生は、腫瘍本体へ酸素や栄養を供給し、腫瘍を増殖させる役割を担っているが、さらに腫瘍転移にも直結している。血管新生関連因子としては、 α 顆粒内の因子(線維芽細胞成長因子(FGF)、インスリン様増殖因子(IGF)、血管内皮細胞成長因子(VEGF)、血小板由来成長因子(PDGF))やペルオキシソーム内にある血小板活性化因子などが挙げられている¹³⁾。濃染顆粒内にある、主に血小板の cyclooxygenase (COX)-1 より産生されるトロンボキサン(TX) A_2 やアデノシン二リン酸も血管新生とがん転移に重要なプレイヤーであることがわかってきた¹³⁾。がん細胞増殖因子としては COX-2 を誘導するインターロイキン(IL)-1 β が血小板より放出される^{14, 15)} ので、血小板活性を抑制できれば腫瘍の進展を抑制できると期待されている。

3. 低用量アスピリンの抗血小板作用と大腸発がん抑制作用

アスピリンの薬物動態に着目すると、低用量アスピリンの大腸発がんにおける標的臓器／細胞は主に血小板である可能性がある。なぜならば、血小板では COX-1 のみ発現しており、COX-2 よりも COX-1 に選択阻害性を持つアスピリンは、低用量では COX-1 (530 番のセリン残基) を標的とするからである。そして他の核のある細胞では低用量アスピリンにより COX-2 が不活化されてもそれを補うべく、すぐに COX-2 を誘導し、低用量アスピリンは効果をほとんど示せないと思われる。そもそも低用量アスピリンの血中濃度は低く、作用時間は短い。75 mg/日のアスピリンの服用によりアスピリンの血中濃度は、

約 7 μ M と低く推定されている¹⁶⁾。100～300 mg/日アスピリン腸溶錠を服用した場合、末梢血中にアスピリンを測定できない濃度でも血小板凝集は阻害されることも知られている¹⁷⁾。一方、アスピリンの代謝物(サリチル酸およびその代謝物)はいずれも抗血小板作用を持たない(代謝物のゲンチジン酸は解熱鎮痛作用を持つ)ので、その他の影響を与える因子である代謝物の影響は考えなくて良いと思われる¹⁸⁾。血中アスピリンのほとんど(80～90%)はすぐに血漿蛋白質と結合するため、アスピリンの血中滞在時間は短い。そのため、アスピリンの全身循環中における作用は小さいと思われるが、血中での血小板の寿命は7～10日あるため、アスピリンの主なターゲットが血小板であるならば、十分にその効果を発揮する可能性がある。実際、75～100 mg/日のアスピリンの服用により血中の TXB₂ 値がほぼゼロとなることは低用量アスピリンが有効に抗血小板作用を持つことを示している¹⁹⁾。

大腸がん患者においても FAP の患者においても血小板が活性化していることが報告されているが^{20, 21)}、これまでの研究により大腸腺腫の段階では、COX-1 よりも間質細胞やマクロファージ細胞における COX-2 の活性化が重要であると考えられている。腺腫の異型度が増すにつれ、上皮細胞における COX-2 の活性化が重要であると考えられており、発がん過程の時期により重要性を担う細胞が異なるのは興味深い。何れにしてもプロスタグランジン(PG)が大腸発がんのキープレイヤーであることは確実と思われる。Apc 遺伝子に変異しており、腸管に多数のポリープを生じる Min マウスの COX-1 や COX-2 遺伝子を欠損させた検討においては、両マウスとも腸ポリープの生成を90%にまで抑制し、サブタイプに関わらず COX が重要であるというデータが出ている²²⁾。われわれの検討においても COX の産物である PGE₂ の投与がラット大腸がんを促進し、COX-1 選択的阻害剤のみでも十分にマウス大腸発がんを抑制するというデータをj得ている^{23, 24)}。前段落で述べた様に血小板の COX-1 の主な産物である TXA₂ は、発がん促進に寄与していると考えられる。一方、TXA₂ の受容体を欠損したマウスでは前がん病変である大腸異常陰窩巣(ACF)の生成が減少しなかった²⁵⁾。今後、TXA₂ が発がんのどのステージに関

与するかについて検討することは重要と思われる。

4. おわりに(大腸がん予防研究への期待)

本稿で取り上げたアスピリンを用いた多くのがん予防臨床介入試験の報告においては、血小板の活性に関する記載は極めて限られているが、今後アスピリンの血小板活性抑制作用が発がん抑制に関与するかの検討は、臨床介入試験においても重要なポイントになってくるとと思われる。更なる基礎研究からのエビデンスの蓄積が望まれる。

われわれの検討では、環境要因であるタバコがアスピリンの大腸腫瘍再発抑制作用をキャンセルする結果を得ているが、その他、アスピリンの抗血小板活性を減弱させるようなイブプロフェンや薬剤誘発性の血小板の変化を回復させるエピネフリンなど、多くの環境因子がアスピリンの作用を修飾すると考えられる。それら交絡因子の研究もこれから進める必要があると思われる。さらに、アスピリン抵抗性の影響も今後注意深くデータを取って行く必要がある。

アスピリンは100年以上もの臨床実績があり、副作用もよくわかっている薬剤である。消化管出血や出血性脳卒中という重篤な副作用があることも知られているが、血管内皮細胞のCOX-2より主に産生されるPGI₂の抑制が選択的COX-2阻害剤による重篤な心血管障害の原因であることを鑑みると、低用量アスピリンは現時点では最有力の大腸がん化学予防剤の候補であることが、その副作用機序の側面からも強く示唆される。

著者全員の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし。

文献

- 1) Kune GA, Kune S, Watson LF: Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res* **48**: 4399–4404, 1988.
- 2) Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial: Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* **369**: 1603–1613, 2007.
- 3) Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Wu K, Fuchs CS: Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology* **134**: 21–28, 2008.
- 4) Burn J, Bishop DT, Chapman PD, Elliott F, Bertario L, Dunlop MG, Eccles D, Ellis A, Evans DG, Fodde R, Maher ER, Möslin G, Vasen HF, Coaker J, Phillips RK, Bülow S, Mathers JC; International CAPP consortium: A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res* **4**: 655–665, 2011.
- 5) Ishikawa H, Wakabayashi K, Suzuki S, Mutoh M, Hirata K, Nakamura T, Takeyama I, Kawano A, Gondo N, Abe T, Tokudome S, Goto C, Matsuura N, Sakai T: Preventive effects of low-dose aspirin on colorectal adenoma growth in patients with familial adenomatous polyposis: double-blind, randomized clinical trial. *Cancer Med* **2**: 50–56, 2013.
- 6) Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ, Chaussade S, Baron JA: Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* **101**: 256–266, 2009.
- 7) Ishikawa H, Mutoh M, Suzuki S, Tokudome S, Saida Y, Abe T, Okamura S, Tajika M, Joh T, Tanaka S, Kudo SE, Matsuda T, Iimuro M, Yukawa T, Takayama T, Sato Y, Lee K, Kitamura S, Mizuno M, Sano Y, Gondo N, Sugimoto K, Kusunoki M, Goto C, Matsuura N, Sakai T, Wakabayashi K: The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomised trial. *Gut* **63**: 1755–1759, 2014.
- 8) Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW: Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* **376**: 1741–1750, 2010.
- 9) Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW: Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* **377**: 31–41, 2011.
- 10) Friis S, Riis AH, Erichsen R, Baron JA, Sørensen HT: Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based, Case-Control Study. *Ann Intern Med* **163**: 347–355, 2015.
- 11) Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC: Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci USA* **61**: 46–52, 1968.
- 12) Sierko E, Wojtukiewicz MZ: Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromb Hemost* **30**: 95–108, 2004.
- 13) Goubran HA, Stakiw J, Radosevic M, Burnouf T: Platelets effects on tumor growth. *Semin Oncol* **41**: 359–369, 2014.
- 14) Honn KV: Inhibition of tumor cell metastasis by modulation of the vascular prostacyclin/thromboxane A2 system. *Clin Exp Metastasis* **1**: 103–114, 1983.
- 15) Grosser T, Fries S, FitzGerald GA: Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* **116**: 4–15, 2006.
- 16) Charman WN, Charman SA, Monkhouse DC, Frisbee SE, Lockhart EA, Weisman S, FitzGerald GA: Biopharmaceutical

- characterisation of a low-dose (75 mg) controlled-release aspirin formulation. *Br J Clin Pharmacol* **36**: 470–473, 1993.
- 17) Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, Schnaper HW, LeWinter MM, Linares E, Pouget JM, Sabharwal SC, Chesler E, DeMots H: Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* **309**: 396–403, 1983.
 - 18) Smith MJ: The estimation of sodium gentisate in tablets and injections. *J Pharm Pharmacol* **3**: 439–443, 1950.
 - 19) Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C: Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* **69**: 1366–1372, 1982.
 - 20) Sciulli MG, Filabozzi P, Tacconelli S, Padovano R, Ricciotti E, Capone ML, Grana M, Carnevale V, Patrignani P: Platelet activation in patients with colorectal cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **72**: 79–83, 2005.
 - 21) Dovizio M, Tacconelli S, Ricciotti E, Bruno A, Maier TJ, Anzellotti P, Di Francesco L, Sala P, Signoroni S, Bertario L, Dixon DA, Lawson JA, Steinhilber D, FitzGerald GA, Patrignani P: Effects of celecoxib on prostanoid biosynthesis and circulating angiogenesis proteins in familial adenomatous polyposis. *J Pharmacol Exp Ther* **341**: 242–250, 2012.
 - 22) Chulada PC, Thompson MB, Mahler JF, Doyle CM, Gaul BW, Lee C, Tiano HF, Morham SG, Smithies O, Langenbach R: Genetic disruption of Ptgs-1, as well as Ptgs-2, reduces intestinal tumorigenesis in Min mice. *Cancer Res* **60**: 4705–4708, 2000.
 - 23) Kawamori T, Uchiya N, Sugimura T, Wakabayashi K: Enhancement of colon carcinogenesis by prostaglandin E2 administration. *Carcinogenesis* **24**: 985–990, 2003.
 - 24) Kitamura T, Kawamori T, Uchiya N, Itoh M, Noda T, Matsuura M, Sugimura T, Wakabayashi K: Inhibitory effects of mofezolac, a cyclooxygenase-1 selective inhibitor, on intestinal carcinogenesis. *Carcinogenesis* **23**: 1463–1466, 2002.
 - 25) Mutoh M, Watanabe K, Kitamura T, Shoji Y, Takahashi M, Kawamori T, Tani K, Kobayashi M, Maruyama T, Kobayashi K, Ohuchida S, Sugimoto Y, Narumiya S, Sugimura T, Wakabayashi K: Involvement of prostaglandin E receptor subtype EP(4) in colon carcinogenesis. *Cancer Res* **62**: 28–32, 2002.