

4月9日、私達が約10年かけて継続してきたビタミンDによる癌患者さんの再発死亡の予防試験が終りに JAMA (アメリカ医師会誌) に掲載されました(2017年のインパクトファクターは48点です)。JAMA. 2019;321(14):1361-1369. doi:10.1001/jama.2019.2210

Effect of vitamin D supplementation on relapse-free survival among patients with digestive tract cancers: The AMATERASU Randomized Clinical Trial

(消化管癌の患者さんにおけるビタミンDサプリメントの無再発生存率に及ぼす影響：アマテラス・ランダム化臨床試験)

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2730111>

背景

ビタミンDは骨を丈夫にする栄養素の1つとして知られていました。しかし、2000年代頃より、血清ビタミンDレベルが低いと、様々な疾患発生を引き起こすのではないかという観察研究の報告が相次ぎました。例えば、癌の患者さんと癌ではない患者さんの血清ビタミンDレベルを比較すると、癌の患者さんで明らかに低い傾向にありました。さらに癌の患者さんの中でも、ビタミンD血清レベルが高い方が低い場合に比べて、再発率、死亡率が低い傾向にありました。

そのメカニズムとして、血清中のビタミンDを癌細胞が取り込み、細胞内部で活性化し、これがビタミンD受容体と接合し、核内受容体としてDNAに接着し、その下流にある様々な遺伝子の発現を調整することが実験研究などで示唆されています。あるいは、病理学的検討で、免疫を介したメカニズムなのでは？という説もあります。

ビタミンDの血清レベルを上げるには、太陽のひざしにあたるだけで十分です。太陽にあたるか否かが一番大きな要素ですが、干しシイタケやサケや青み魚を沢山食べる、ビタミンDのサプリメントを摂ることでビタミンDのレベルは上がります。ですから、血清ビタミンDが低いことで、癌になりやすかったり、癌になっても再発しやすかったりするのであれば、ビタミンDの血清レベルを上げるのはとても簡単なので、癌の発症を予防できるかもしれませんし、癌になっても再発・死亡率を抑制できるかもしれません。特にビタミンDサプリメントは極端な大量摂取でもしない限り副作用はありません。サプリメントの値段が高いという人でも、日光にあたれば血清ビタミンDレベルを上げることができるので、タダで癌の発症を予防したり、癌になっても再発し難くなるというのであれば、こんなによいものはありません。

しかし、癌が再発する前兆として血清ビタミンD濃度が低い可能性もあります。この場合、ビタミンDレベルが低いことが原因で再発するわけではなく、再発することでビタミンD

が低くなる、ただ癌が再発して大きくなるまで多少の時間がかかるので、一見ビタミンDレベルが下がるのが先だから、これが癌発症や再発の原因のように見えてしまう。つまり原因と結果が逆転しているのです。また、本当は日頃より運動すると癌の発症や再発・死亡を予防できると仮定してみましよう。外で運動する結果、陽にあたる機会が増え、血清中のビタミンDレベルが上がる。そうすると、ビタミンDには何の効果もないにもかかわらず、あたかも関係するかの如く見えてしまう可能性もあります。このように観察するだけの研究では、様々な因子が交絡しているため、血清ビタミンDレベルが低いと癌の発症率が上がる、癌患者さんの再発・死亡率が上がるという因果関係を結論づけることはできません。

血清ビタミンD濃度が下がるのが原因で癌が再発するのか、あるいはその逆なのかは、ビタミンDサプリメントを使ったランダム化プラセボ比較試験を実施することで明らかにすることができます。

そこで我々はビタミンDサプリメントを1日2,000IU飲むことで、消化管癌（食道、胃、小腸、大腸）の再発・死亡を減らすことができるかを、二重盲検ランダム化比較試験により明らかにしようと考えました。日本発のビタミンD試験⇒日光⇒太陽神⇒日本の神話：天照大御神と連想し、この研究をアマテラスと命名しました。最初の研究計画書は2018年に作成しましたが、予算を集めたりといったことで多少時間を要し、最初の患者さんのエントリーは2010年の1月からとなりました。あとはひたすらデータを蓄積し、予定の400人の患者さんに研究に参加いただいた時点で登録を終了し、2018年の2月に試験を終了しました。今考えると10年がかりの研究です。我々が研究を開始したあとになりますが、アメリカで癌の発症予防を目的としたVITAL試験、フィンランドでも類似研究のFIND試験が開始され、世界での競争がはじまりました(Science 337: 1476-8; 2012)。

方法

417人の癌患者さんをビタミンDのサプリメント（1日2,000IU）を内服する群251人とプラセボ（見た目も味も全く同じカプセルだが、ビタミンDが入っていない偽サプリメント：このことでサプリメントを渡す医療者も患者さん側もどちらを内服しているか判らない、いわゆる二重盲検法）群166人にランダムに振り分け、どちらの群で再発あるいは死亡が多いかを観察しました。

結果

ビタミンD群に振り分けられた患者さんのうち77%の方々は再発なくご存命でした。一方、プラセボ群では、69%でした。その差は8%ありますが、残念ながら統計学的に差があるとは結論できませんでした。

たまたまなのですが、ビタミンD群はプラセボ群に比べ、年齢が高い傾向にありました。年齢が高い方が再発・死亡率が高いので、これで補正すると、この8%は統計学的に有意に違うという結果になりました。我々は最初、この結論で論文投稿しました。しかし1月1日の朝、JAMAの編集部より、「補正は研究計画書には記載されていない、結果が出そろってからの解析だから後付け解析で、これを結論にするのはまずい。逆に、補正しない結果を結論とするのであれば、採択の可否について議論を深めたい」とのメールが届きました。JAMAに投稿したのが2018年の8月31日でしたから4カ月経ち、そろそろJAMAの編集部に催促のメールを書こうと思った矢先のことです。早速Agreeという返信を打ちました。1月11日、JAMAより200に及ぶコメントが返ってきました。1つ1つが鋭く芯の有るもので、あたかも「高校生の私が巨人軍のキャンプ地で入団を願い出て、これからのノックをエラーなく全て1塁に送球できたら2軍への採用を考えてやろう」と言われているようなものです。しかも期限は2週間。さらに2回、編集部とのやりとりを経て、やっと受理にこぎつけました。

誌上发表

日本時間の2019年4月10日深夜0時、AMATERASUの結果は、JAMAに誌上发表されました。驚いたことに、ハーバードのダナ・ファーバー癌研究所の研究チームも手術適応外の進行大腸がんに対するビタミンDの効果をみる二重盲検ランダム化プラセボ比較試験(SUNSHINE)を発表していました。我々の研究では手術適応のある患者さんを対象としていたので、相互に補完的です。しかし、結果の方は驚くほど類似していました。全体としては差がないが、補正するとビタミンDが癌の進行を抑えるという結果です。

JAMAとすれば、世界の2つの異なる地域から同時に提出された論文の結果がこれだけ類似していれば、信ぴょう性が高まりますし、世界の医療に与えるインパクトも大きいということで、同時掲載の運びとなったのでしょう。ただ、論文を投稿してから査読が終わって編集部から回答を得るまでに1ヵ月~2ヵ月が普通なのに、今回査読に4ヵ月かかったのは、ハーバードの結果がでるのを待ったのではないかと感じています。しかし、考えようによってはハーバード大学と肩を並べて競えるところまで来たともいえるので、感無量です。おまけに、JAMA編集部はAMATERASUとSUNSHINEを解りやすく解説した総説を書き、解説ビデオまで作製してくれていました。私は一切伝えていないのに、ビデオの中で歌川国芳の描いた天照大御神が登場したときは、思わず笑ってしまいました。

VITALの方もハーバード大学の研究で、25,000人のアメリカ人を対象にビタミンDサプリを内服する群と、プラセボ群にランダムに振り分け、ビタミンDが癌の発症を予防できるかをみるものです。今年の1月にNew England Journal of Medicineに誌上发表されました。結果は予防しないでした。しかし、本文を読むと、body mass index (BMI) が25未満で正

常の人達だけに解析を絞ると、ビタミンDは癌の発症を **24%** 予防していました。アメリカ人では **BMI が 25** 以上の過体重・肥満の方が普通なので、差が無かったが、この研究を日本で実施していたらビタミン **D** は癌の発生を抑制していたかもしれません。また、サプリ開始 **2** 年以降のデータのみで解析すると、がんによる死亡を **25%** も予防できていました。

つまり **VITAL**、**SUNSHINE**、そして我々の **AMATERASU**、**3** つの研究はいずれもビタミン **D** サプリが癌の発生、予後改善に寄与していないという結論となりましたが、細かくみるとまだまだ可能性は残っていると感じています。

これから

現在、後付け解析を進めています。また一度ボストンにあるハーバード大学にでむいて、**VITAL** と **SUNSHINE**、そして我々の **AMATERASU** を合わせるメタ解析の相談にいらっしゃると考えています。

つづく