

連 載

がん予防学雑話 (32) 慢性細菌性感染とがん

青木 國雄

最近20年間のがん研究の進歩は誠にめざましく、20年間で1世紀以上の変わり方である。特に分子生物学的研究は、がんの成立機序を順次、解明しつつあり、本態に迫ろうとしている。したがって、本稿の様な人間集団を対象とした研究は、実験に比べ厳密さに劣り、再現性にも幅が大きく、新知見をもたらすことも稀であるので、若い研究者に魅力がないかもしれない。ただ医学研究の目的は、人間のような、いわゆる複雑系の病の予防にあるので、疫学研究に頼らざるを得ない面が多いのも事実である。本稿はかび臭い感じのある懐旧談シリーズであったが、切り上げの時期がきたと思われる。というのもがん予防は新しい科学的、生物学的研究からの証拠に基づき、より直接的、効果的な戦略、戦術を展開しつつあり、それらについて語るには、もう少し時間がかかるからである。このシリーズを終わりにあたって、がんの発生に関する論義の中で、炎症、特に細菌性感染について補足をおきたい。その発がんにおける地位が大きな変化をしつつあるからである。

がん発生要因別、がん死亡への寄与度

発生要因別のがん死亡への寄与度は、以前に紹介したように、英国のリチャード・ドル卿によって20年前に総括されている。それによれば 全がん死亡のうち、喫煙が原因とされる寄与度は 30%、アルコールは3%、食事全体として 35%、生殖・性行動は 7%、そして感染は10% (?) として示されている。その他は職業関連で 4% (職業性要因への暴露人口が少ないために低い)、環境汚染全体で 2%、産業生産物関連 1%以下、食品添加物 1%以下、医薬品・医療行為 1%、自然環境 (放射線など) が 3%などで、環境関連は世論とは違って寄与率は大きくなく、喫煙と食生活が主体であった。数字は平均値であり、その分布幅が大きいことや、各要因の寄与度には重なりもあるわけである。この推計値は米国の1970年代までの殆どの疫学的研究成果を展望分析し、それに英国など欧州のデータを参考として推計した数字で

あり、極めて手堅い総括と受け止めているが、当然新しい資料が現れば訂正されるものである。感染の寄与度の内訳は、ウイルスに関連し約5%、その他が5%、計10%とされているが、明らかでない点も多いので？が添えられてあった。アジアなどでは胃がん、肝がん死亡が多く、特に後者は炎症、B型およびC型肝炎と密接に関連して発生し、その寄与度は小さくなく、その他、papilloma virus 感染と子宮頸がんや皮膚がん、成人T細胞リンパ腫・白血病とHTV1ウイルス感染、さらにEBウイルス感染関連がんが稀ではないことがわかり、ウイルス感染関連がんの寄与度はかなり増大すると推計される。

一方細菌性感染は西欧では古くからがんの原因と疑がわれていたが反対の学説も強かった。我が国では、20世紀初め山際勝三郎教授はその胃癌論の中で、胃がん患者の胃の粘膜所見はひどい炎症所見が広範に見られ、それが発がんの一つの要因と考えられる。このひどい胃炎は当時の日本人の食生活に原因すると推察されていた。同じ頃、藤浪鑑教授は剖検例や文献的考察から、結核や梅毒をがんの原因として強く疑っておられた。つまり慢性的な感染が発がんに関連する可能性を考えておられ、それががん学者にも影響があった。感染説としては当時すでに鶏に可移植性の腫瘍が日米でほぼ同時期に発見され（日本では藤浪教授が名古屋の鶏から検出、学士院賞を受けていた）、動物には感染するがんがあることが分かっていた。もっとも人では証明されてなかったし、細菌感染では発がんとは結びつく直接的な科学的証拠もなかった。患者と密接に接触する医療関係者にがんの過剰発生がみられないことも大きな証拠になっていた。1920年代、鈴江懐教授（京大）は数千例の解剖所見を解析し、結核と癌の関連を観察されたが、関連なしとの結論であった。今日データを再検討すると、結核患者は30歳以上のどの年齢層（10歳間隔）にもがん合併は20%を越しており、60歳以上は40%にもなっていた。一般人に結核が多かったが、それと比較して統計的検討では有意にでないなかったので、関連なしと判断されたが、この発表については学会でかなり論議があったという。しかしそれ以降、結核原因説は次第に消えていった。

活動性肺結核患者での肺がんの多発

約10年前、本誌に肺がんの病因論を載せたが、当時は細菌感染とがんの関連は殆ど認められていなかったもので、記述はしなかった。しかし筆者はすでに1965年、米国ペンシルヴェニア州、フィラデルフィア市で登録結核患者の予後を調査し、結核患者集団には肺がんのリスクが高いという結果を得ていた。これは日本でも追試して確からしいと考えていた。最近ピロリ菌感染と胃がん

の関連の発見がきっかけで細菌感染と発がんが精力的に研究されている。そして筆者が約35年前行った仕事にも関心を寄せる学者も増加した。他の細菌による発がんの論文もいくつかでており、細菌性感染と発がんの関連について現時点でふれておくのも必要と考えた。

筆者は1963年まで日本で結核の臨床疫学的研究をしていた。米国留学の機会に、死亡率が激減した米国では、結核患者の予後はどのように変わったかを調査し、帰国してからの参考にしたいと思った。フィラデルフィア市は1928年以来、地域結核登録を開始した市であり、結核登録所には膨大なデータが収録されていた。はじめに1962年の同市の全結核登録患者3138例の臨床経過を登録簿で調べると、結核患者の死亡率は日本に比べて極めて低く、死亡の内、結核死亡と非結核死亡の割合は半々で、また非結核死ではがん死亡、特に肺がん死亡が多かった。一般住民の頻度と比べたリスクをみると、白人男は10.5倍、非白人男は20.6倍と非常に高かった。結核とがんはantagonisticという学説があったので間違いかと思い、同年、同市の肺がん死亡685例について過去の結核登録率を調べた。結果は、一般市民に比べ、白人男は6.5倍、非白人は8.6倍のリスクで、これはさらに調査が必要と考えた。1962, 63年の全登録結核患者について、1964年末まで経過を追うと、やはり両者の合併は有意に高かった。

全米の1955年の死亡統計は、第1死因とその第2死因が登録されていたので、この資料に基づき、それぞれの第2死因の頻度を見て、循環器疾患等の第2死因頻度と比較すると、第1死因が結核で第2死因が肺がんは5.3倍、第1死因肺がんでは第2死因結核は3.8倍でやはり有意に高かった。当時米国の死亡診断書は行政へ届けられると、すぐにチェックされ、病理学的所見の記述を必要とするもの、根拠が不十分な診断書は、もう一度主治医へ返され、病理所見など他の所見を再調査、記入の上受理されるシステムになっており、死亡統計は2年間かけてつくられていた。他の国よりは死亡診断精度が高く、上記の合併死因頻度も無視できない証拠と判断した。この結果を確認するにはより長期の前向き調査が必要なので、戦後データの充実してきた1955年の同市の男性の新登録肺結核患者のみ1445例について、前向きに9年間、いわゆるhistorical cohort研究を実施した。当時肺がんは米国でも殆どすべて死亡しており、結核登録と同市やペンシルベニア州の死亡記録とのレコードリンクエッジによる調査は可能であった。不確かな例は病院の診療録によった。他州へ転出した患者は、病院の病歴などから可能な限り調査したが、一部は追跡不能であった。結果は初年度から9年間にわたり活動性肺結核患者に肺がんの

過剰死亡が見られ、前半4年間で3.6倍、後半が2.5倍であった。結核肺がん合併例は、市内外の52の病院を回り、臨床録および病理記録とを照合し、誤診例や、他がんの転移、合併が不確かな例など約30%を除外して計算した。観察開始から6ヶ月間は特に吟味して疑わしい例は除いたが、それでも登録後1年間は5.8倍とリスクが高かった。

これらの臨床病理学的所見は以下のものである。癌発症年齢は肺がん単独例より若干若い。肺結核が先行しがんが後発するが、病巣が活動性、進展性の群で高く、不活動性、治癒群では低かった。不活動化した後、再燃した患者にも肺がんはよく発生する。がんが発生した後に結核が再燃する例は少ない。同時発症例は除外して計算した。他の国の研究を検討したが合併は高い例が多く、肺がんはやはり登録後1年目にも発生が高く、以降10年以上にわたり高い発生があった。筆者の例では癌出現部位は結核病巣至近のものは稀で、同一肺でも結核巣の無い部位に発生(32%)しており、異なる肺野に出現する傾向があった。詳しく調べ得た病理所見26例では癒痕癌は無かった。がんの組織型はKreyberg分類でI型が67.5%、II型15%、その他17.5%で、この分布は同市の喫煙者の肺がんにはI型がやや低率であった。後に分かったことであるが、同じ時期にイスラエルで結核登録とがん登録が照合され、結核患者に肺がんの合併が男45-64歳で8-10倍、女の45歳以上で10.8倍高く、喫煙者肺がんと同程度であること、肺がん患者の結核登録率は男10.0%、女8.2%で有意に高いと1965年に発表されていた。それまでの世界各国の臨床疫学的研究論文では、両者の合併は高いというものと、偶然の合併との両論があったが、地域登録患者を追跡した結果ではなかった。筆者の研究は在米中に発表できず、帰国して研究を継続することとなった。帰国後2年間は雑用や大学問題で自身の研究は出来ず、1968年から研究を再開した。1967年の日本全国の結核死亡13,344例の中で、第2死因が肺がんであるリスクは、男12.0倍、女5.0倍と米国と同様高かった。日本病理剖検輯報で主死因が結核例3767例と肺がん、5307例についてそれぞれの合併頻度を見るとやはり高く、脳血管死亡、心疾患、胃がん死亡群と比較すると、ともに合併率は有意に低かった。我が国では当時死亡診断の信頼性に問題が多かったが、剖検例での結果は、結核と肺がん関連をさらに調査する理由となった。肺結核登録患者については愛知県での1963年の有病者5950例を調査した。また同じ頃、日本で1953, 1958, 1963年の3回にわたる全国結核事態調査で発見された肺結核患者は4808例で、それぞれ5年間後に追跡調査されており、その資料を結核予防会から貸与していただ

いた。愛知県での調査では、活動性肺結核群の肺がん合併リスクは治癒、不活動例に比べ 男2.8倍、女15.9倍、後者、全国実態調査発見患者の内、活動性では 男3.5倍、女10.0倍であったが、肺がん例が少なく有意差はみられなかった。我が国の当時の肺がん発生率は極めて低率であったのが一因と考えた。1980年代に入ると我が国も結核患者の結核による死亡は激減し、がん死亡が増加し、肺がん死亡も徐々に増加してきた。それで、1978—81年の名古屋市の結核登録患者について再び前向き調査を実施した。喫煙歴の把握が完全でないので、はじめ女性のみの分析を企画し、1763例のうち確実な活動性の肺結核1083例について4年間追跡した。結果は、肺がん死亡は6.4倍高く、特に女性の喫煙歴のある患者では、肺がんのリスクは20.0倍と高く、全く喫煙しない患者では4.5倍でともに有意に高かった。このことは非結核死亡が増加すれば米国と同様リスクが高くなることを示していた。この研究では死因別リスクを細分して検討した。女子結核患者は結核治療法の進歩にも関わらず、結核死亡のリスクは40.0倍と依然として高く、非結核死では、がん死亡のリスクは全体で2.5倍、肝疾患（癌を除く）死亡は6.6倍、肺炎死は3.2倍、肺性心が原因は2.4倍、癌の部位別では、排菌の有無に関わらず 肺がん6.4倍、大腸癌5.0倍、例数は少ないが、悪性リンパ腫と多発性骨髄腫がそれぞれ15.4倍と12.5倍であった。肝疾患死は結核治療と関連があることが分かった。発表していないが同時に行った調査で、男活動性肺結核患者の死亡リスクをみると、結核死亡が23.4倍、肺がん死は4.3倍で有意に高かったが、他の癌のリスクは高くなかった。その後我が国では、同じ様な結核患者集団での前向き調査が、渡辺、本郷、高鳥毛、らにより実施されていた。いずれも有意に高い肺がんのリスクを観察している。外国では Ipsen(Copenhagen)、Clemmesen(Denmark)、Howe(Canada)、Gao(Shanghai)、の研究があり、いずれも有意に肺がんのリスクが高いが、Kreus(Finland)、Campbell(Australia)での調査は2倍以上のリスクはあったが有意ではなかった。

結核と肺がん合併とその因果性

これらの疫学調査結果は、疫学の因果関係の判断基準、つまり関連の首尾一貫性、強さ、時間的關係、特異性、整合性の面から評価されたが、両者の関連は因果関係が強く疑がわれると判断された。治療薬のなかでINHは発がん性がある薬剤であるが、私共の調査や他の臨床疫学的研究で関連は認められなかった。一方結核患者は肺がん発見の機会が多いことや肺がんの増加により偶然が

重なったとの説が強く、また気胸などX線暴露が多い結核患者に乳がん合併が高い報告もあり、放射線暴露との関連が疑われたが、再調査では証明出来なかった。我が国では結核予防会で長期人工気胸を実施し、中高年まで生存した患者706名について28年間の観察が行われたが、肺がんのリスクは高く無かった。

慢性細菌性感染症と癌関連の研究の難しさは、急性感染症患者の大部分は治癒かまたは死亡の転帰をとり、10%以下の患者が慢性化する。そのうちの死亡者の大部分は高率に原病変（感染症）が主死因であり、残りが非結核死となる。また上述したように、原病変関連の機能障害やその関連の死因による死亡が多い。したがって、がん死亡のリスクを見るには多数例を長期間観察する必要があり、臨床医では経過中に合併例を観察するのは稀であり、たとえ観察しても因果関係を推定することは難しい。一方疫学者もがん死亡が増加し、しかも地域全体の患者を長期追跡しないと両者の因果関係を検討しにくい背景があった。我が国では、1980年代になり結核死亡の激減や、長期生存者が増加するようになって、結核とがんの合併が目立つようになったのである。

結核菌の cord factor のがん原性

結核とがんの関連をさらに証明するには、中間に発がん物質の存在を見いだせば説得力がある。筆者は宿主要因にも疑いを持って検討したが追求は容易ではなく、仮説の段階にとどまった。1990年代に入り、結核菌自体の毒性に注目し、北大東教授の発見された結核菌培養中に産生する cord factor の役割に疑いを持った。cord factor は毒性をもち、結核患者をやせさせる作用で有名だったからである。その構成成分はすでに分離同定され、免疫やアレルギーとの関連で多くの研究が積み重ねられていたが、がん原性はまだだった。主成分は treharose-6-mycolate(m-TMM)と Treharose-6,6' dimycolate(m-TDM)であった。これらの貴重な資料を大阪市大学、矢野勤也教授のご好意で分与していただき、共同研究者の藤木博太埼玉がんセンター研究所長（現徳島文理大教授）が発がん性の研究をされた。結果は cord factor をマクロファージに作用させると cytokines を遊離し、肺では肉芽腫をつくる。腫瘍プロモター活性を見ると、毒力のつよい結核菌からの m-TMM や m-TDM は、PKC(protein kinase C)の活性を著しく高め、特に前者が強く、アラキドン酸と同程度の活性化があった。病原性のない抗酸菌の TMM は活性が低かった。マウスの腹腔中に TMM を投与すると特に肺組織に TNF- α が増加し、これが強い tumor promoter 作用があった。TNF- α は動物では、肝、皮膚、腺胃等多臓器の発がんプロモターである

ことが確かめられ、特に肺組織に増加するので、発がんに関連して注目された。藤木らはさらにタイ北部の女性肺がんの多発は、幼少時からの慢性気管支炎と関連を見だし、その起炎菌一つの真菌、*Microsporium canis* を環境中から分離し、その感染状況を住民の血清で調べると、菌成分が多く検出され感染の蔓延状況がわかった。その真菌の **cord factor** 様成分を分離、マウス腹腔に投与すると、 $\text{TNF-}\alpha$ が増加した。つまり細菌性感染と肺での $\text{TNF-}\alpha$ 遊離の増加という関連を見出した。藤木らはピロリ菌でも $\text{TNF-}\alpha$ の遊離とその **tumor promoter** 作用を確認している。そしてこうした感染による **tumor promoters** の作用は、アスピリン、タモキシフェン、ケルセチン、茶の成分ピロガロカテキンなどの抗酸化物で予防できることを動物実験で証明している。元々感染菌をころす目的の **cytokines** が組織細胞を傷害するということが分かったわけである。

熊本大学前田浩教授らは早くからウイルス感染部位では、**cytokines** が遊離し、**free radicals** が増加し、**NO** やその **derivatives** が形成され、それらが **DNA, RNA** を傷害し、**initiation**, 更には **promotion** 作用がはたらき、発がんに関連するとの仮説を提唱されていた。この学説については後述するが、ウイルス感染のみならず、ピロリ菌感染やサルモネラ感染等の細菌性感染でも、同様なプロセスを観察し、こうした機序で発がんに至ると言っておられる。大阪大学青笹教授は早くから経過の長い結核性膿胸の既往のある患者の肋膜腔に **B** 細胞悪性リンパ腫の多数例を報告している。そういう知識を得て結核の研究をふりかえると、我が国でも1990年代に入り、結核患者と **cord factor** との関連で **Interleukin-1, -2** や、 $\text{TNF-}\alpha$ 増加の現象がみられること、それらは免疫と関連していたが、とくに患者の栄養障害ヲ引き起こすという観点に重点が置かれ、発がんにはふれていない。外国では結核病巣と免疫異常との関連で、前がん病変に至るのではないかとの考えもだされている。ごく最近、結核菌は上皮細胞を透過する毒性をもち、その時 **free radicals** を産生するという報告もある。慢性感染症はさまざまな病態を引き起こすので、単純ではないが、さらに研究が進めば、説得力のある発がん経過が証明される可能性が強い。(つづく)

(名古屋大学名誉教授・愛知県がんセンター名誉総長)