

連 載

がん予防学雑話(4) 肺がん死亡の急増とタバコ

青木 國雄

産業革命が始まった英国では、労働者の都市への集中、劣悪な労働、居住条件などで結核死亡率が急上昇した。しかし18世紀末にはロンドンの結核死亡はすでに減少し始めていた。少し遅れて結核が蔓延し始めたストックホルムやハンブルグも19世紀の半ばには死亡率が減少し始めており、東欧各国も19世紀の終わりには結核死亡がピークに達し下降に転じた。結核死亡率がある程度減少するとどの国でもがん死亡が増加し始めるようである。

1902年英国の統計官 Coglán は、1840年代から結核とがん死亡増加を検討し、結核死亡減少分に近い数だけがん死亡が増加しており、両者を加えると全死亡に対する割合は何年にもわたりほぼ同じであったことを報告した。彼はがん死亡は結核の後継者で、若年で結核で死亡しないとそれ位の数中高年でがんで死亡するという仮説を考えた。一方1904年にはアイルランドでタバコをよくふかす家族にがんが多いことが報告されている。

残念なことに1900年から1932年まで国際疾病分類（ICD）には肺がんはその他のがんの中に一括されていたので、肺がんの増加は広く世の注目をひくに至らなかった。1930年代から呼吸器系のがんが独立してICDで区分されると、英国の男も米国の男も急峻なカーブで年々増加していることがわかり、問題となった。ハワイの白人男も1920年代から肺がん増加を記録している。1930年以降の統計から出生コホート別年齢別死亡率曲線の推移を見ると、米国では少なくとも1860～65年出生コホートから肺がん死亡は増加を示し、若い年代のコホートほど若年から死亡率が高くなっていた。英国も同様であった。がん死亡率は60歳以上で加齢と共に高くなるが、こうした新しい出生コホートの全体への影響は60年後にならないとはっきり現れてこない。したがって英国や米国男の1930年からの肺がん死亡の急増は60年位前の1860年出生コホートあるいはそれ以前から始まってもよいわけである。結核死亡率減少をみると、両国ともすでに著しい減少を始めているので当然がん死亡は増えてもよいわけである。結核死亡率の減少はがん年齢まで生残する人口を増加させ、それ

に応じてがん死亡が増加したと考えるわけである。

肺がんは予後が悪いので何とか原因を探ろうと欧州各国で色々の研究がなされた。女になく男のみ急増するので、男の職業、労働条件、飲食物、タバコ、酒、運動などが調査された。結果は肺がん患者はヘビースモーカーが多いというのが共通していた。

1930年代から患者対照研究という疫学的手法が取り入れられ、喫煙と肺がんとの関係にしぼって検討された。ドイツのミュラーは86例の患者と対照を比較しヘビースモーカーが患者に著しく多いことを報告した。以来戦時中を含め1959年までに28の疫学研究が始められ、ほとんどの国も同様の結果がえられ、日本でも瀬木が1953年の患者・対照研究で肺がん患者に喫煙者が多いことを確認している。つまり、タバコ肺がん説は1930年代に提唱され検討されていたわけである。しかし生物学的証拠が乏しいなどの理由で、多くの医師はこの報告を深刻に受け止めなかった。日本では80%を越す男性が喫煙しており、しかも肺がんは欧米に比べ極めて低率であったので、これらの研究報告も一つのニュースとして受け流した医師が多かった。

1950年英国のOxfordでWHOと国連主催の地理病理とがん人口統計学のシンポジウムが開かれていた。仄聞するところではその席で、何とか医師に喫煙が肺がんの原因であることを理解させる方途がないかと話し合われ、前向きの疫学調査、つまりコホート研究が提案されたようである。健康成人の喫煙歴を調査をしてその後何年か追跡し、肺がん発生状況を観察するという方法で、結果は誰も予知できない検証法であるだけに信頼度が高いわけである。一方肺がん発生率は低いので、少なくとも3万人とか4万人の健康成人を10年近く調査せねばならない。費用と時間と努力が必要であり相当の予算と努力がないとできない難しい研究であった。ところが英国のドル博士らがイギリス全体の医師に協力を要請したところ、35歳以上の医師34,000人が研究参加に応じ、1951年10月に喫煙状況を調査し、追跡が始められた。当時のほとんどの医師がこの人体実験に参加したのである。ついで米国、ハモンド博士らが米国19州のボランティア、188,000人のコホート(50-69歳)による調査を1952年から開始、米国ドルン博士も240,000人のコホートについて1957年研究を始めた。1960年までに米国でさらに3グループが、またカナダで1グループが研究を始め、世界で7つの大実験研究が始まった。最大コホートは448,000人である。これらのコホートでは毎年ある人数の死亡の届出があり、これを集計して検討するわけである。5年後の集計では英国医師群では毎日シガレットを吸う群は非喫煙群に比べ全死亡が1.44倍多く、死因別に見ると肺がんは20.2倍も高かった。

ついで発表された米国の一コホートでも10倍を越していた。このニュースは忽ち世界中をかけ巡った。昭和31年のことである。

米国では公衆衛生長官(L.L.Terry博士)は諮問委員会(10人委員会)を発足させ、世界中の喫煙と健康に関する文献を集め、信頼できる研究論文を再検討させた。専門別に学者に担当させ総括した。10人委員会の会議室は発足時はタバコの煙でもうもう出あったが、結果が出るにつれて禁煙するものが増え、やがて室には全く煙が立たなくなったという。その結果はまとめられて1964年1月「喫煙と健康」という分厚い報告書として出版された。内容を見ると前向きの調査のみでみても毎日シガレット喫煙者は非喫煙者に比べは胃がん発生は10.8倍、気管支炎・肺気腫は6.1倍、喉頭がんは5.4倍、口腔がんは4.1倍、食道がんは3.4倍、膀胱がんは1.9倍と驚くべきタバコの害を示す数字であった。この結果を受けて欧米各国はさらに研究を拡大して未解明の点を究明すると共に、タバコ追放のキャンペーンがスタートした。研究成果はすぐ対策に反映させるのが専門家の義務であるからである。

当時米国留学中の筆者は本当ですかと聞き直って報告書に目を通したことを思い出す。分厚い報告書だったが政府刊行で一冊5ドルであった。日本の週刊誌にも大きく取り上げられた。日本の大部分の医師はそれでも無関心だったが、当時の公衆衛生院院長曾田長宗先生は信頼性の高いデータと深刻に受け止められ、翌年5県29保健所内の住民25万人のコホートを組織し厚生省、各県の援助を得て研究を開始した。後に平山雄博士が研究主任となった。医師の中にはどんな結果が出るやると冷ややかな態度のものも少なくなかった。

25万人のコホートは毎年死亡が調査され、死因が確かめられた。5年を経過する頃から喫煙者群に明らかに肺がん死亡が目立ち、年を経るごとに肺がんのリスクが高くなった。一日の喫煙本数の多いほど、喫煙年数の長いほど肺がん死亡率は高かった。10歳代で喫煙を始めた群は20歳代初めに開始したものより高く、20歳代後年開始者はそれより低く、また30歳を越すと20歳未満喫煙者の1/4近くにまで低下する。煙を肺まで吸い込む人は、煙を口の周りでふかす人よりリスクが高く、シガレットをより長く吸う人は、先の方だけ吸って捨てる人よりリスクは高かった。健康な中に喫煙を中止した人は、中止から1年たつ毎に肺がんのリスクが低下し、5年もたつとかなり低くなった。つまり日本でも外国と同じようにシガレット喫煙と肺がんの密接な関係が確かめられたのである。しかしこうした疫学的関連ではそれが直接の原因かどうかを判断できないことも事実である。こういう疫学データから原因と結果を推定する診断基準として米国公衆衛生長官のレポートでは以下の5原則を採用して因果関係を

考える基準とした。

第一は関連の一貫性というもので、何時、どこで、どういう民族でやっても同じような結果が得られる。第二は関連の強さで、その原因が量的に多ければ多いほど結果の頻度が高くなり、また作用が激しければより早く、より重症の病型で出現する。第三は関連の特異性でその原因がなければその結果は起こらない。またたとえそういう結果がおきても頻度は極めて低い。第四は時間的関連で、原因が先行し、ある一定の時間をおいて結果が現れる。逆はない。第五は関連の整合性で既存の成績や他の生物学的事象と照らし合わせて矛盾がない。という五原則である。こうした基準でみるとシガレット喫煙はどの民族でも一国内のどの人間集団で、何時の時点に調査しても必ず喫煙者に肺がんのリスクが著しく高い。喫煙の量と肺がん発生とは正の密接な関連がある。喫煙がなければ肺がんは極めて低率であり、喫煙中止すると肺がんは減少する。喫煙開始後20年以上を経て肺がんが増加し始める。過去の色々な調査も喫煙のあるところに高い肺がん死亡率があった。シガレットを点検すると800℃以上となりその煙の中には4,000種類以上の化学物質が含まれ、中に極めて強力な発がん物質が含まれている。動物実験でも発がん性が確かめられ、タバコの煙を吸入させると、犬の気管支にがんが発生することもわかった。

タバコの煙が人体内に入るといろいろ代謝されて、その中間代謝産物が、膵臓や腎臓、膀胱がんの発生を高める。喫煙者は遺伝子と関連する酵素P450の生成を変化させ、そうした変化は肺がん発生率と関連を示すし、がん抑制遺伝子P53も喫煙量が多いほど傷つき易い。こうして非常に多くの証拠が積み上げられて、シガレット喫煙は肺がんとは因果関係を持つ関連を示していると結論づけられたわけである。

これだけ科学的な証拠が積み重ねられたので喫煙肺がん説を疑う人は極めて少なくなった。しかしわが国の男性の喫煙率は極めてゆっくりとしか低下せず、1991年現在、男の喫煙率はまだ60%前後で先進国中第一位である。女子は昔から15%前後で横ばいであるが、若い女性では増加しているといわれる。日本人男性の禁煙率が低いので、将来の肺がんの激増が極めて憂慮されている。

(愛知県がんセンター総長)