総 説

環 境 と 癌

Environment and cancer

東京慈恵会医科大学公衆衛生学教室

竹 村 望

Nozomi Takemura

Department of Public Health, The Jikei University, School of Medicine

It can be imagined that naturally occurring environmental carcinogens have existed in the human environment since long ago. For example, aflatoxin, a potent carcinogen, found recently in Brazilian peanuts suggests this. On the other hand, the incidence of hepatoma of rainbow trout in hatcheries throughout the United States, of which the cause is attributed to the artificial ration given to the fish, suggests that similar risk may occur in the human because of the increase of chemical productions, as Hueper stated.

The high incidence of cancer in an organ of a certain race should not be considered to be entirely genetic of that race. For if it had been considered so, some important social environmental factors which might have effect indirectly on the incidence would have escaped our attention and the study of cancer itself would not have made progress.

It is stressed by Poel and others that cancer is a terminal stage of normal cell proliferation under inadequate homeostatic restraint. In fact, many functional stages in the human body have relation with and effect on its abnormal progressive proliferation of normal cells. Furthermore etiology of environmental cancer is so complex that it is desirable to advance epidemiological, pathological, biochemical and molecular-biological researches further and deeper together for the better understanding of the nature of environmental carcinogenesis. The problems of cancer of the skin, stomach, lung, bladder and breast in the human have been discussed from these viewpoints.

生活環境因子と発癌という立場からは、近代工業時代に入って化学的発癌物が特に問題となってきたが、環境癌という問題はすでに人間の歴史始まって以来あったとも考えられる。自然環境条件が生み出すもの、例えば、古代人の穴居生活でも暖をとるための火は、当然局所的な空気汚染を絶えず生じて影響したであろうし、クロム、ニッケル、その他の金属の粉塵に人間がさらされる機会も何世紀も前からあっただろうし、色素というものも人間の歴史の古くから使われている。このような色素は、今日のような化学色素とはちがって、植物に由来するものであるが、ある種のアルカロイドが実験的に発癌性のあることが今日知られている。

1960年の癌学界の大きな話題の一つに、ピーナッツに生じたカビによる肝癌の問題がある。ことの起こりは、イギリスの南部と東部で、七面鳥の雛が十萬羽以上死んだ。死後解剖の結果わかったことは、胆管全般に増殖を伴った急性肝ネクローゼであった (Blount, 1961¹⁾)。検

査の結果、毒物として殺虫剤や植物アルカロイドの汚染はまったくなかったので、飼料中のブラジル産ピーナッツの使用に原因があると考えられた。20%の割でこの毒性のピーナッツを含んだ飼料をダイコクネズミに与えると、30週までに肝癌を発生させることがわかった (Lancaster et al., 1961²⁾)。これは *Aspergillus flavus* というカビの、強い螢光を持った毒素が原因物であるといわれており (Sargeant et al., 1951³⁾)、しかもこれが butter yellow などよりはるかに強い発癌力がある。このような事実から考えると、自然環境中に、昔からかなり強力な発癌物が存在していたことが考えられる。

一方、近代における人工環境に関連した最近の話題としては、米国における養殖ニジマスが、3才位になると50~70%のものが肝癌発生するという報告があり、注目されている (Wood and Larson, 1951⁴⁾)。これは調査によると、人工飼料が作られて、その乾燥した固形飼料が用いられてからであるという。現在までの研究で

は、一応ウィルスその他の原因はないものと考えられ、人工飼料を作る際に生ずる *lipoid polymer* などが疑われている。このことに関して Hueper⁵⁾ (1961) は、人工飼料使用に関連すると考えられるこの魚の肝癌発生は、人間の場合の生活環境や職業環境における化学的発癌物の増加とその人間の健康への影響に対する、一つの教訓として受け取られると述べている。

実際、近代化学工業の発達に伴ってわれわれの周辺に次々と登場する新しい化学物質は、常に新たに発癌性が疑われるものをわれわれの環境に与えつつある。そしてまた、工業の発展と近代生活が生みだす大気の汚染、食品添加物の増加など、われわれの環境に問題を提起する。

根本問題として、われわれの正常な細胞がどうして突然変異的と思われるようなしくみで癌細胞と化すのであろうか。この問題はまだ模糊としてわからないけれども、20年前、否10年前にくらべると、近代科学の発達と共に著しく多くのことが解明されてきた。しかしこの問題は、生体の生きた細胞の生命現象それ自体を知ろうとするのと同じ極めて複雑な問題である故に、容易には解明しがたいが、解明しなければならぬ、またそれ故に興味のある問題である。人間社会の種々の現象を、いわばマクロ的な視野から観察し追究する疫学の立場が、ある場合に重要な事実を提供することがあるけれども、細胞レベルでのいわばミクロ的な分子生物学的研究のように、極めて間近に本体に迫っている立場と比較すると、かなり遠い距離からながめているので、結論を早めると誤る恐れもある。しかし、癌研究というものには、疫学のように広く大きな視野から、環境と癌の問題を分析することも大切であるし、同時にもっと細胞レベルに近づいた病理学的、生化学的研究と、さらに細胞レベルでの分子生物学的研究の発展とそれぞれの立場の協調が、人間における環境と癌の問題の解明に重要である。一つの立場として、量子力学的立場から発癌のメカニズムがかなり解明されても、生体における発癌には、種々の酵素の関与する代謝系、種々のホルモンの相互関係、免疫の問題など複雑にからみあってくるので、単純には割り切れない難しい問題が残る。

疫学的研究で重要な点は、集団相互の比較検討において、年齢構成についての配慮がなされているかどうかという点であろう。癌のような成人病は、かなりの年齢に達しないと通常発生しないものであるから、この点を考慮に入れないと判断を誤る結果ともなる。癌の訂正死亡

率による国際比較の瀬木教授らの調査結果は貴重なものであり、多くの疫学者にも利用されている。文明国間の比較の場合、平均寿命が相互にひどくかけはなれていないで、ある程度接近している場合はよいが、東南アジア、アフリカなどの後進国で、平均寿命が40才に達しないような場合には比較が困難となる。

疫学的研究方法の一つとして、疫病の地理的分布から原因についての重要なものをさぐり出すことがある。その一つは皮膚癌である。米国における癌について観察すると、我が国の場合とちがって皮膚癌の発生が高く、しかも男子に高い。米国全体での地理的分布をみると、南部諸州に極めて多く、北部は少ない (Gordon et al., 1961⁶⁾)。同様のことがソ連においても、黒海付近の皮膚癌は、北のバルチック海沿岸にくらべると約3倍高いという。このことは皮膚癌が、太陽からの紫外線に大いに関係のあることを示している。男子に高いのは、米国でも戸外労働者に高い点から考えて、紫外線にさらされることが男子が多いからであろう。米国においてこの皮膚癌の多いのは白人であるが、黄色人種さらに黒人となると、発生率はずっと低くなるといわれている。ある種の民族に、ある部位の癌発生の高いのを、人種遺伝的なものと簡単に考えることは、そこに潜む重要な環境因子を見落とし、また癌研究そのものの進展を止めてしまう危険もある。しかし、この皮膚癌の皮膚の色による人種的な差のような場合にははっきりしているようである。その点日本人は白人にくらべると、皮膚癌は極めて少ないといえる。しかし、北から南に緯度の上で長い島国である日本では、同じ日本人でもやはり北より南に向うほど皮膚癌の頻度が高いということである (Miyaji, 1964⁷⁾)。これもやはり紫外線の影響の結果とみられるであろう。黄色人種や黒人が明らかに白人に比して皮膚癌が少ないと考えられるが、発癌性化学物質による職業性皮膚癌のような場合も、白人の皮膚は抵抗が弱く、黄色人種や黒人が抵抗が強いのかどうか、その点のはっきりした結果はまだえられていないと思う。

疾病地理学的研究に関しての今一つの最近の興味ある研究は、アフリカ地方に住む人に多い (黒人に限らない) 悪性リンパ性網皮腫である (Burkitt, 1964⁸⁾)。これは主に、三分の二は顔面にできる。年令的には子供、特に男子にかなり多いようである。この場合に示された注目すべき調査事実、海拔約1500メートル以上の所では腫瘍の発生がなく、15.5℃以下の気温の所にもないということである。湿度にもいくらか左右されるという。これらのことから、この疾患は節足動物が媒介するある

種のウィルスが原因しているのではないかと考えられている。もし事実とすれば、地理的分布の研究が、ある環境因子についての発見に重要な役割を持つことを、われわれに教えてくれる。

原発性肝癌も世界地図の上でかなりはっきりした地理的分布を示している (Higginson, 1953⁹⁾)。ヨーロッパやアメリカには肝癌は極めて少ないが、東南アジアやアフリカには多いことが知られている。特に後進諸国に多いことから、原発性肝癌と栄養との関連が強調されている。人口 10 万対の訂正死亡率でみた原発性肝癌が、デンマークの 0.18, 米国白人の 1.7, 米国黒人の 3.2 に対して、アフリカの Bantu 族では 14.0 の高率である。Kwashiorkor と呼ばれるひどい栄養失調の多い地域に特に多く、この地方では極めて若い時に、すでに肝硬変がみられるという。我が国も肝癌の多い地域に入っているが、我が国の場合も肝硬変と関係のあるパターンを示すことが報告されている (Miyaji, 1964⁷⁾)。35才という若い年令での肝癌を人口 10 万対で観察すると、米国白人では約 0.7 であるのに対して、アフリカのモザンビーク地域では、実に 200 と示されている。腫瘍発生の重要な因子として、細胞における homeostasis の失調を強調する学者もある。幼少時からのビタミンや蛋白の欠乏した持続的な栄養不足は、肝細胞における種々の酵素系を含んだ色々な代謝系自体に、正常とは異なったパターンを示すようになるのかもしれない。木下が butter yellow による肝癌の実験的発生に成功して、米国で追試された時、それ程容易に発生しないことから、その差異が動物に与えた飼料の栄養の差によるもの、例えば蛋白質量やリボフラビンの含量などに関係のあることがわかり、栄養の高い飼料を与えると、それ程容易に実験的な肝癌は発生せず、また、中原らは動物に肝粉を与えておくと、発癌物による肝癌の発生が抑制されることを報告している (Nakahura, 1939¹⁰⁾)。肝硬変、あるいはその前段階にある細胞に、プラス・アルファがあった時、このアルファが、あるいは肝炎ウィルスのようなものであるかもしれない。アフリカ地方の肝癌の原因にこのウィルスを考えている学者もあるが、肝炎ウィルスの感染なら先進諸国にもあり、ウィルス感染のみで発癌に進むとは考えられない。このウィルスが、そのアルファの一因子となることも、あるいはありうるかもしれないが、このアルファにはなお他の要素、例えば後進諸国ではオーラミンその他の有害な食用色素などの使用もあるだろうし、ま

た上述したカビの毒素、即ちアフラトキシンは大豆やトウモロコシ (アフリカ人の常食) にも見出されるというし、また先年日本における研究でわかった黄変米のカビも含めて、アジア・アフリカ地方でこれらがアルファの一因子となりうることも考えられる (Kraybill and Shimkin, 1964¹¹⁾)。

肝癌の発生が栄養状態の極度に悪い地域に、かなり若い年代で発生するのと比較して、同じく多分に栄養上の要素と関係を持つと考えられる胃癌は、その発生がもっと高い年令層にあることが、肝癌と様相を異にする。日本はまだ肝癌も欧米先進国に比較すると発生は高いようであるが、胃癌が特に日本に高率であるのは、一つは平均寿命が欧米なみの水準に近づいたのに加えて、栄養上の欠陥がなお存在することにも一つの原因があるのかもしれない。食生活近代化率の世界第一位である米国においては、胃癌による死亡率の年次的低下が劇的なものであるのに比して (Haenzel, 1961¹²⁾)、食生活近代化率 30 位あたりにある日本の胃癌死亡率の横ばい状態を考える時、肝癌と同様食生活の条件を、それが直接の原因でなくとも無視するわけにいかない。胃の粘膜細胞を癌化せしめる直接原因となるプラス・アルファのアルファ因子となると、まったくわからない難しい問題である。癌多発地域が、緯度の高い地域に多いというようなこともいわれているけれども、日本でも東北地方の日本海沿岸の秋田県は多発地域に入っているが、その隣りの太平洋側の岩手県が低率地域であることなどをみると、まったく簡単には理解できない。その上、実験的な胃癌発生の難しさもある。ハワイやカリフォルニアの日本人が、白人にくらべて胃癌死亡が非常に多いといわれるけれども、二世、三世となるに従って、日本在住の日本人よりその発生が低下していっているという報告は、生活環境条件の影響というものの存在を確かに考えさせる (Wynder et al., 1963¹³⁾)。肝癌や胃癌の社会階級別にみた標準化死亡率に、かなりはっきりした差異が報告されているのも、その社会階級上の条件からくる差の原因の一つに、この栄養上の問題が潜んでいるようにも考えられる。

欧米先進国での肝癌や胃癌の死亡率の低下にひきかえて、これら文明国での肺癌の増加が大きな問題となってきたが、環境要因として考えられているのは、大気汚染と紙巻タバコの喫煙である。大気汚染はそこに住むす

べての人に降りかかる問題であるから、喫煙より重要ではある。

1775年、ロンドンのセント・パースロミュー病院の外科医 Pott が、煙突掃除夫に陰のう癌の多いことを見出して、環境癌研究の糸口を見出し、その後の癌研究にも大きな活路を開いたが、1919年の山際・市川博士による実験的タール癌の成功が、やがて 1922年 Kennaway 等のタール中からの 3,4-benzpyrene その他の発癌性化学物質の発見となった。この中で、強力な発癌物質といわれる 3,4-benzpyrene による動物の実験的皮膚癌に関する研究は、おびただしい数にのぼっているが、これによる実験的肺癌の発生はそれ程容易なものではない。Shabad⁽⁴⁾ (1964) によれば、これは気管支粘膜に 3,4-benzpyrene がとどまっている時間に問題があるという点から、彼はこれを墨汁に混ぜて気管に注入することによって、粘膜上皮に局所的に長くにとどまらせることに成功して、実験的肺癌の発生を容易にしたと報告している。しかし、人間に 3,4-benzpyrene によって肺癌が発生したという確かな証明はない。肺癌訂正死亡率の国際比較では、イギリスは圧倒的に第一位をしめる。日本は低率である。世界に先がけて産業革命を行なって、早くから工業国となったイギリス、その上気候条件からくる他国とは比較にならないひどいスモッグ、さらに喫煙の歴史は古い。現在 40 才以上の癌年令の人が、幼少時から過してきた環境は日本と英国ではよほどの差がある。肺癌の罹患率や死亡率が、農村より中都市、中都市より大都市に多いという報告は多い。シベリア地方の、お互いに 60 km 離れた二つの工業都市 イルクーツクとアングアルスクの大気汚染の調査では、3,4-benzpyrene による大気汚染は、イルクーツクではソ連の他の大都市とほぼ同じで、一方アングアルスクの大気から取られたサンプルには、benzpyrene は極めて微量のものであった。イルクーツクはすでに 300 年の歴史を持つ古い町であり、アングアルスクは建設されてまだ 15 年である。アングアルスクのこの新しい町が建設された時、画期的な住宅計画がなされた。労働者住宅と工場とは 2~3 km からなる森林のグリーン・ベルトによって分けられた。町の住宅は工場からパイプで運ばれる熱湯水によって暖房され、家では物を燃焼することなく、従って煙突はない。町の大気は煙を含まず、従って benzpyrene を含まない。果してこの住民が、肺癌から守られるかどうか、その返答はまだ遠い先にある (Shabad, 1964⁽⁴⁾)。

肺癌に関して、汚染大気とタバコとどちらに責任があるかという議論が盛んである。Eastcott⁽⁵⁾ (1956) はニュ

ージーランドのイギリス人について調査し、イギリス本国からの移住者は、生涯ニュージーランドに住んでいる者よりも肺癌の死亡率がずっと高いことを示した。彼はまた 30 才以上で移住した者は、ニュージーランドの住民あるいは 30 才以下で移住した者よりも、肺癌の発生が高いことを示した。これらはほとんどすべて、英本国から来た者であるから、人種的に同じだと考えてよい。彼は 30 才あるいはそれ以上の年令で移住した群は、それより若い群よりも英本国で環境発癌物に、より多くさらされていたということでもって、それを説明している。これらのグループのいずれについても、喫煙習慣に関して調査がなされておらず、彼等の間にはそのことに関してそれ程差はないと仮定したが、彼の示した事実は環境要素の重要性を示しているが、これだけではその原因から喫煙の重要性を除くわけにはいかない。Dean⁽⁶⁾ (1959) も南アフリカの肺癌死亡率について同じ様な調査をした。その結果は、45 才と 64 才の間のイギリスから移住した男子は、土着の南アフリカの白人男子よりも、肺癌死亡率は明らかに高いことを示した。このことは、喫煙習慣の差によるものではないと考えられた。というのは、ある調査で南アフリカの紙巻タバコの全役の消費量は世界で最も高く、この点に関しては両群とも同様の習慣を持つことが示された。Dean は移住してきた人々が、英本国を去る前に、そこで受けて来た大気汚染のような環境要素が、重要な原因であると考えている。

肺癌死亡率の高い国では、男子の死亡率が女子よりずっと高い。喫煙が重要な因子であるとするならば、女性の喫煙者が次第に増加しつつあるが、将来、女性の喫煙者の増加に伴って女子の肺癌が増加するならば、あるいは喫煙との重要な関係が、ある程度考慮に入れられるべきであろう。しかし反面、もしそれでも女子の肺癌が男子にくらべてそれ程増加せず、男女の比率に今日までのような差が存在しつつけても、それをもって喫煙という因子を除外するわけにはいかない。というのは、発癌物の作用が、動物実験で、オスとメスが必ずしも同一でない場合があるのと同様に、人間の場合もそのような性差というものがないとはいえないからである。

Kotin⁽⁷⁾ (1963) は、ハツカネズミにスモッグを吸わせると同時に、インフルエンザのウィルスは鼻腔から与えると、この群は、スモッグだけあるいはウィルスだけを与えたハツカネズミの群よりも、ずっと高度に気管支の adenoma や carcinoma が発生したと報告している。同様の実験をスモッグの代りにタバコの煙を用いて行ない、同じ様な結果も発表されている (Leuchtenberger

et al., 1963¹⁸⁾)。このようなことが人間にも起こりうるかどうか、まったく不明のことであるが、Southam (1963)¹⁹⁾ は、complex etiology という概念からまったく想像的に一つの仮定として、ある人口の 1/10 がその生存中のある時期にインフルエンザにかかる、その人々の 1/10 が紙巻タバコの喫煙者である、その 1/10 が癌に対して遺伝的な感受性を持っているとし、そしてもしこれらの 3 つの条件の各々が肺癌の発生要因として作用すると仮定し、この 2 つの要素だけではその疾患を発生させるには充分でないと仮定すると、肺癌の発生率は 1:1,000、もしこれらの要素のいずれかの 2 つが肺癌を起させるに充分であるとすると、その発生は 1:100、同じような頻度の曝露でもって、なお第 4 番目の要素というものが必要とするならば、その発生は 1:10,000 であろうと述べている。これは非常に単純な仮定であるが、肺癌のみならず癌の etiology というものが、complex なものであることは当然考えられる。

人間の肝癌や肺癌が、ある化学物質、例えば butter yellow や benzpyrene によって起こるという確かな証明が得られていないのに対して、人間の膀胱癌の場合は化学物質と発癌の関係がかなりはっきりしている。これは一つは、職業上での曝露される量と期間が大きいことにもよるが、1906 年 Rehn が染料工場における職業性膀胱癌を発表して以来、染料工業の発展に伴って一層その重要性が増してきた。1947 年以来 5 年間にわたる、英国化成品工業協会が医学者に依頼して行った調査結果はまことに貴重なものであり、その結果を世界に発表した勇氣は高く評価されてよいと思う (Case et al., 1954)²⁰⁾。即ちその調査結果は、染料工業における膀胱癌発生率は一般の人の約 30 倍高く、個々のアミンについては、 β -naphthylamine を取り扱っている者は、その発生率は一般の人のそれよりも約 61 倍高く、benzidine は 19 倍の危険性があり、 α -naphthylamine は 16 倍の危険性があることを示した。この結果、特に発癌力の強い β -naphthylamine の製造は中止されるようになったし、他のアミンの取り扱いに対して、クローズド・システムによる設備の改良によって、作業者への危険が著しく改善された。我が国でも最近、大きな染料工場においては β -naphthylamine の使用も少なくなり、設備も次第に改善されつつあるようである。だが、機械工業に比較して立後れている我が国の化学工業は、まだいろいろな面で欠陥があり、特に中小企業にいたっては、これらの危険

な発癌性の芳香族アミンについての取り扱いなど極めて不十分なものがある。食品添加物として、例えば食用色素中にその原料として β -naphthylamine を用いるものも、我が国ではまだ使用されており、検定済みのこれら色素にもなお少量ながら β -naphthylamine が残存している (Conway, 1960²¹⁾; Takemura, 1964²²⁾)。我が国では β -naphthylamine の製造が中止されていない結果、しかもこのような食用色素が許可されているから、中小工場においてなお製造が続けられる。我が国はこれまで職業性腫瘍の研究に無関心で立後れているが、最近、産業衛生協会内に職業性腫瘍研究会が生まれたことは、まず第一歩の前進としてその発展が望まれる。特にこのような化学工業における職業癌の予防の問題は、人間的な立場から、経営者、労働者、化学者、医学者が相寄って解決に進むべきであろう。

β -naphthylamine が強い発癌力を持つことは、すでに 1937 年に Hueper がイヌを用いて実験的な膀胱癌を作ることに成功して証明したが、その後の研究で最近にいたり、その膀胱での発癌が、 β -naphthylamine 自身よりも、むしろ体内に侵入したこのアミンが代謝されて生じたグルクロン酸抱合体が、尿中で β -glucuronidase によって水解されて生じた ortho-aminophenol が発癌性を持つという生化学的なしくみが解明され (Clayson, 1953²³⁾)、また *N*-hydroxylamine のような代謝物も見出され、発癌性を持つことが示された (Miller et al., 1961²⁴⁾)。このような極めて基礎的な生化学的なしくみというものについての研究から、 β -naphthylamine に代わるトピアス酸のような安全な染料中間体の発明が生まれた。このようなことから考えると、human engineering ということは、機械工業だけの問題ではなくて化学工業の場合にも、化学技術者と医学者その他の協力が望まれるのである。

芳香族アミンの代謝物として生じる ortho-aminophenol が発癌性を持つという Clayson の説から考えて、生体内で内因的に生じる代謝物をながめた時、トリプトファン代謝物である 3-hydroxykynurenine や 3-hydroxyanthranilic acid が ortho-aminophenol であるという点から、これらの物質を含む wax pellet をハツカネズミの膀胱内に入れて観察し、かなり腫瘍原性のあることを Boyland (1956)²⁵⁾ は報告した。その後膀胱癌患者にこれらのトリプトファン異常代謝物質が多く排泄されることも報告されているが (Price et al., 1960²⁶⁾)、膀胱癌以外の他の部位の癌でも、健康人にくらべてその排泄が高いことも報告されている (Leppanen et al.,

1963²⁷⁾。このようなわれわれの生体内で内因的に生ずる *ortho-aminophenol* が、果してどれだけの強さの発癌性を持つのか、また腫瘍の発生の結果としてこのような代謝物の排泄が増えるのかその点ははっきりしない。Boyland の実験から考えて、たしかに弱い発癌性があることが推測されるので、このような内因性の代謝物が、他の発癌因子にプラスして、助癌物質として作用するのか、その点の検討が更に必要であろう。

膀胱癌を発生させる環境因子の特殊なものとして寄生虫がある。これはアフリカ地方の特にナイル河の沿岸に多く見られるもので、いわゆるビルハルツ住血吸虫の感染者がこの地方に非常に多く、そしてこの感染者に膀胱癌の発生が著しく高い。この場合も、これら膀胱癌患者の尿には、前述のトリプトファンの異常代謝物の排泄が多いといわれている (Khalefahllah et al., 1964²⁸⁾)。この住血吸虫の中間宿主がわかっているのだから、環境衛生の発達によってその撲滅を期することにより、このような環境癌はなくすることができるだろう。

タバコと膀胱腫瘍との関係を論じた疫学的報告がいくつかあるが (Clemmensen et al., 1953²⁹⁾; Lilienfeld et al., 1965³⁰⁾), Wynder³¹⁾ (1963) も膀胱癌についてかなり詳細な疫学的な研究結果を発表した。その中で、300 人の男子の膀胱癌患者と対照の 300 人の男子とについて喫煙との関係を発表しているが、その結果をみると、タバコと肺癌との関係に極めて似ている。即ち、タバコを吸わない人の膀胱癌発生を 1 とすると、紙巻タバコのみの方は約 3.8、紙巻タバコと葉巻とパイプをミックスしてたしなんでいる人は約 3.0、葉巻とパイプタバコのみの方は 1.2 を示す。また紙巻タバコの 1 日の喫煙数での比較では、全く吸わない人の発生を 1 とすると、1 日 1~15 本の方は約 1.7、16~34 本の方は約 3.4、1 日 35 本以上の方は約 5.4 を示している。実験的にはハツカネズミに毎日タバコタールをなめさせて、膀胱に *papilloma* あるいは *cacinoma* の発生をみたと報告しているが (Holsti et al., 1955³²⁾)、同様の実験を追試して *negative* の結果であったという報告もある。著者はタバコタールのワックス・ペレットをハツカネズミの膀胱内に挿入して、いわゆる *bladder implantation* の結果をみているが、現在までの結果では、特に有意な腫瘍発生はみられないようである。ごく最近 Boyland³³⁾ (1964) もタバコタールのコレステロール・ペレットを用いて、同様の実験をしているが、同じく有意な結果は得られていない。タバコと膀胱癌の問題は、その喫煙の期間や量について詳細に、広範囲に正確に疫学的検討が行なわれ

ることがなお必要であろう。

生体内のホルモン分泌のバランスの乱れが、正常細胞を癌化せしめる上にかなり影響を持つことが知られている。特に乳癌の場合、その関係が強く考えられている。女性の乳癌の場合に、特に 40 才以後の発生が、子供を持つ既婚婦人よりも、未産婦の既婚婦人に発生が高く、未婚の婦人はなお一層発生が高いことが報告されている (Lilienfeld, 1963³⁴⁾)。閉経期以後の婦人が *estrogen* の投与を続けた場合に、乳癌の発生を多くみることとも報告されている。このようなことは、内分泌機能相互のコントロールのバランスの乱れというものの影響が示されているように思われる。乳癌の国際比較では、日本は他の文明諸国にくらべてその発生が極めて低く、世界の疫学者の注目するところである。これは、日本婦人の授乳期間が非常に長いことと関係があるといわれている。たしかにこれも重要な一因子であろう。しかし、未婚女性の比較においても、日本人はその発生が少ないといわれているし、また男子の乳癌の国際比較でも、日本は低率である。このことは授乳とは全く関係がない。日本及び英国婦人の尿中ステロイド排泄を比較した 1964 年の日本癌学会での報告によると、11-deoxy-17-oxosteroid の 24 時間総排泄量は、日本人は各年齢ともに著しく低い値を示すという。米国は乳癌の発生頻度が高く、日本が低い点から、両国婦人の尿中ステロイドの排泄の差異も検討しようと計画されているようである。日本婦人が、英国及び米国婦人に比してホルモン分泌に著しい差があるとするならば、どこにその原因があるのだろうか。米国在住の二世、三世の日本人と、日本在住の日本人との胃癌の比較と同様に、今後乳癌についても検討が加えられたならば、そして、もし米国在住の日本婦人の方が乳癌発生の頻度が高く、またホルモン分泌に差のあることが証明されるような結果が出されたとしたら、社会生活条件の中に何らかの因子が潜むことが考えられるだろう。

先に膀胱癌について述べた場合に、アフリカ地方にビルハルツ住血吸虫症の多いことを述べたが、エジプトのアレキサンドリア大学の発表をみると (El-Gazayerli et al., 1963³⁵⁾)、その病理部門で診断した 218 例の乳癌患者の中で、男子の乳癌が 6.4% であるが、これは他の国で見出された最高頻度である 1.3% にくらべるとはるかに高い。そのほとんどがビルハルツ住血吸虫感染者で、この男子の乳癌がビルハルツによる肝フィブローシスに由来する所の *hyperestrogenism* に帰せられている。男

子のビルハルツ症に関して、その肝機能について、生化学的に、肝細胞のミトコンドリアの activity による研究などが行なわれて、*gynaecomastia* と乳癌とのこの場合における関係が、一層はっきりするならば、一つの寄生虫のような外環境因子が内環境因子に作用して、めぐりめぐって乳癌発生に結びついていくというような、一つの例となるだろう。

Druckrey³⁶⁾ (1962) の語るところによれば、彼は過去 30 年の間に、多くの同系交配のダイコクネズミを育て、これらの同一系統のものを、それぞれ異なった研究所へ分け与えた。ところがこれらにその後、自然発生した腫瘍発生率は、研究所が異なると全く違っている。例えば工業地帯の、ある研究所では、自然発生率は 20% のオーダーであるが、自分の研究室では平均 2.5 % にすぎない。これらの同系統のダイコクネズミは、同様の遺伝的要素を持っているので、この発生率の差は環境要因によるものであろうというのである。

人間における発癌と環境要因との関係は、特に職業癌の場合にはその原因物もかなりはっきりしているし、人間的な努力によって予防の道も開けている。しかし、われわれの生活環境において、どのような環境要因がどのようにして発癌ということに影響するのか、むずかしい問題である。疫学的研究の結果は、時にわれわれに重要なものを提供する。しかし、発癌の本質を知るためにはわれわれは動物実験に頼らねばならない。実験に供される小動物の間に、種や系統によって代謝のパターンが異なることもあるし、まして小動物と人間との生物学的な差もいろいろあるだろう。しかし、化学的発癌物による実験は、よりよき理解の道を切開いていくことであろう。

ともあれ、発癌ということはまことに複雑なものであり、Poel³⁷⁾ (1964) もその論説の中で、正常細胞＋発癌物がただちに＝癌細胞と結びつけるような単純な考えをいまして、homeostatic な機構がホルモン分泌とその相互関係その他の影響の条件によって乱れることが、いろいろ生体内で関連して影響する点を強調している。ある化学的発癌物を、動物に発癌にいたらない量をしばらく作用させて、しばらく期間を置いて再びその物質を作用させると発癌率が著しく高くなるという中原の説や、Miller 等が実験的に示したように、発癌性のアゾ色素をダイコクネズミに与える際に、同時に微量の同じく発癌物である methylchoranthrene,あるいは 3,4-benzpyrene 等を与えると、肝癌の発生が著しく抑制される。

そして、免疫の問題がある。動物実験では、得られる耐性や免疫の度合をコントロールする上にも、環境要素が役割を演じ、ストレスによる心理的な状態さえ、ダイコクネズミにおける化学的発癌物による癌発生にも、変化を与えうることを示している (Anderson, 1964³⁸⁾)。まことに生体の反応の複雑さが痛感される。しかし、疫学的・病理学的・分子生物学的立場から、より広く、より深く研究が進められ、それぞれの立場がより協調して、人間の環境と癌の問題の本質にむかって一層探究のメスがふるわれ、最後のゴールに到達することが期待される。

文 献

- 1) Blount, W. P.: *Turkeys*, 9; 52, 55-58, 1961
- 2) Lancaster, M. C. et al.: *Nature*, 192; 1095-1096, 1961
- 3) Sargent, K. et al.: *Nature*, 192; 1096-1097, 1961
- 4) Wood, E. M. et al.: *Arch. Pathol.*, 71; 471-479, 1961
- 5) Hueper, W. C. et al.: *J. Nat. Cancer Inst.*, 27; 1123-1143, 1961
- 6) Gordon, T. et al.: *Nat. Cancer Inst. Monograph*, No. 6: 262-267, 1961
- 7) Miyaji, T.: *Jikken Chiryo*, No. 392, 1964
- 8) Burkitt, D.: *Int. Union against Cancer, Monograph Series*, No. 3, 1964
- 9) Higginson, J.: *Cancer Res.*, 23; 1624-1633, 1963
- 10) Nakahara, W. et al.: *Gann*, 33; 406, 1939
- 11) Kraybill, H.F. et al.: *Advance in Cancer Res.*, 8; 191-248, 1964
- 12) Haenzel, W.: *Acta Union Int. Cont. Cancer*, 13; 347-364, 1961
- 13) Wynder, E. L. et al.: *Cancer*, 16; 1388-1407, 1963
- 14) Shabad, L. A.: *Cancer Bull. (UICC)*, Vol. 2, 1964
- 15) Eastcott, D. F.: *Lancet*, i; 37, 1956
- 16) Dean, G.: *Brit. Med. J.*, 2; 852, 1959
- 17) Kotin, P.: *Progress in Exp. Tumor Res.*, 3; 187-214, 1963
- 18) Leuchtenberger, C. et al.: *Cancer Res.*, 23; 555-565, 1963
- 19) Southam, C. M.: *Cancer Res.*, 23; 1105-1115, 1963
- 20) Case, R. A. M. et al.: *Brit. J. Industr. Med.*, 11; 75, 1954
- 21) Conway, W. D. et al.: *Analyt. Chem.*, 32, 838-841, 1960
- 22) Takemura, N. et al.: *Jap. J. Hygiene*, 19; 318-321, 1964
- 23) Clayson, D. B.: *Brit. J. Cancer*, 7; 460, 1953
- 24) Miller, E. C. et al.: *Cancer Res.*, 21; 815, 1961

- 25) Boyland, E. et al.: Nature, 177; 837-838, 1956
- 26) Price, J. M. et al.: J. Urology, 83; 376-382, 1960
- 27) Leppanen, V. V. E. et al.: Kuopio Ann. Med. Exp. Fenn., 41; 123-137, 1963
- 28) Khalafallah, A. S. et al.: Brit. J. Cancer, 18; 592-604, 1964
- 29) Clemmensen, J. et al.: Dan. Med. Bull., 3; 36, 1953
- 30) Lilienfeld, A. M. et al.: A. M. A. Arch. Intern. Med., 98; 129, 1956
- 31) Wynder, E. L. et al.: Cancer, 16; 1461-1496, 1963
- 32) Holsti, L. R. et al.: Cancer, 8; 679-682, 1955
- 33) Boyland, E. et al.: Brit. J. Cancer, 18; 575-581, 1964
- 34) Lilienfeld, A. M.: Cancer Res., 23; 1503-1513, 1963
- 35) El-Gazayerli, M. M. et al.: Brit. J. Cancer, 17, 566-571, 1963
- 36) Druckrey, H. K.: Conference, 3; 9, 1962
- 37) Poel, W. E.: Progress in Exp. Tumor Res., 5; 54-81, 1964
- 38) Anderson, M. R.: Nature, 204; 55-56, 1964

海 外 文 献 抄 録

Heinrich Stratmam und Dieter Rosin:

大気中の SO_2 濃度分布記載のための経験的指標の意義について, Staub, 24 (1964); Dez., 520~525

大気中に排出される SO_2 の濃度分布は, ある時間間隔で測定を繰り返すと正規分布ではなく対数正規分布をする。従って SO_2 排出の許容限界を決定する場合, 通常の代表値, 分散などでは不適當であるので, 西ドイツ保健省の指示によれば次の如き I_1, I_2 の2つの指標を経験的に決めて許容限界を決めている。

I_1 : $\bar{x}$ の片側 97.5% 信頼限界上限の値。

$$\leq 0.4 \text{ mg SO}_2/\text{m}^3$$

$$s_0 = \sqrt{\frac{2 \sum (x_i - \bar{x})^2}{2z - 1}}$$

($x_i > \bar{x}$, z は $x_i > \bar{x}$ の x_1 の数)

$$I_2 = \bar{x} + s_0 t \leq 0.75 \text{ mg SO}_2/\text{m}^3$$

(t : 片側 97.5% 限界の t の値をとる)

即ち s_0 は対数正規分布の算術平均より大なる部分を正規分布の片側とみなし算出した標準偏差であり, I_2 も同様に考えた場合の片側 97.5% 上限界の x の値である。つまり SO_2 を連続時間間隔で測定して $I_2 = 0.75 \text{ mg/m}^3$ となったとすれば, 全値のうち 2.5% は 0.75 mg/m^3 を越えてもよいと云うことになる (最大許容頻度)。

筆者等はこの I_2 の確かさを検討するため, Duisburg 都市区域の 20 ケ所でそれぞれ 10 分間隔で約 150 回 SO_2 濃度を測定し s_0 を計算, 平均値より大なる部分の分布と理論的正規分布の適合性の検定をおこなったところ 5% の危険率では 20 例中 18 例が適合という結果になったという。又 I_2 を計算してこれを越える x の値を計算したところ平均 2.4% を得, 理論値とよく一致したと云う。

(慶大 百溪)

Di Vito G. and Sommi G. L.: Infectious diseases, blood diseases and cancer in workmen exposed to the danger of carbon disulphide poisoning. Folia med. (Napoli), 46 (11), 972~979, 1963.

CS_2 に暴露された作業員 1,165 名について, 三年間統計学的研究が行なわれ, 感染症の発生が, 他の環境で働く人々よりも, これらの CS_2 作業員群はより少ない

ことがわかった。これは CS_2 が, 環境空気を消毒する作用があることを示すのかもしれない。 CS_2 中毒と血液疾患との間には, 有意な関係はみられなかった。また, 腫瘍の発生も, CS_2 作業群に少なかったが, 統計的に有意なものではなかった。

(慈恵大 竹村記)