第1回産業医科大学学会総会講演会記録

昭和58年

今回、産業医科大学学会が発足し、第一回総会
および学術講演会が、昭和58年4月23日（土）に、
本学ラマツィーニホールにおいて開催されました。

ここに本総会における学会長賞受賞論文とその
講演要旨、並びに学術講演会講演要旨を掲載致し
ます。

産業医科大学学会会長 土 屋 健 三 郎

本講演集は、産業医科大学雑誌
第5巻第4号誌掲載分から特集
号として作製しました。

第1回産業医科大学学会総会学術講演会

昭和58年4月23日(土)

学会長賞受賞講演

エールリッヒ腹水癌細胞の核小体に於ける

RNA のメチル化

生化学教室 小 原 政 信

抗酸菌の細胞壁欠損型とその遺伝学的応用

微生物学教室 有 働 武 三

Bilirubin ならびに光線療法が成人血小板と
新生児血小板に及ぼす影響

— とくに光線療法と DIC との関係 —

小児科学教室 白 幡 聡

特別講演：内外における産業医学の展望

+

I. 産業医学の国際的展望

司会 産業医科大学長 土 屋 健三郎

II. アメリカにおける産業医学

国際労働衛生協会会長 Dr. R. Murray

III. 産業医学発展の流れの中で

シンシナティ大学
産業衛生研究所所長 Dr. R. Suskind

1. 有害性の予測

産業医学総合研究所所長 坂 部 弘 之

シンポジウム：現代における癌研究の進歩

I. 発癌の促進と抑制

総合司会
国立がんセンター総長 石 川 七 郎

II. 放射線医療の変遷

国立衛生試験所
病理部室長 高 橋 道 人

— 映像診断の進歩による —

九州大学 医学部教授 松 浦 啓 一

III. がんの集学治療

— 肺・肝・大腸をめぐって —

肺

国立がんセンター
副 院 長 末 舛 恵 一

肝

国立がんセンター
外 科 部 長 長谷川 博

大腸

国立がんセンター
外 科 部 長 小 山 靖 夫

The First Annual Meeting of the UOEH Association of Health Sciences

23 April 1983

The Lecture Awarded by the President, UOEH Intermission

- M. Obara *Instructor, Medical Technology, UOEH*
 T. Udoh *Assistant Professor, Department of Microbiology, UOEH*
 A. Shirahata *Associate Professor, Department of Pediatrics, UOEH*

Special Lecture : Perspective on Occupational Health

Chairman K. Tsuchiya *President, UOEH*

- I. Overview and Perspective on Occupational Health from the International Point of View
 R. Murray *President, Permanent Commission and International Association on Occupational Health*
- II. Occupational Health in the U. S. A.
 R. Suskind *Director, Institute of Environmental Health*
- III. In the Current of Industrial Health Development
 1. Prediction of Occupational Health Hazards
 H. Sakabe *Director, National Institute of Occupational Health*

Symposium : Current Progress in the Research of Oncology

Moderator S. Ishikawa *President, National Cancer Center*

- I. Cocarcinogenesis and Anticarcinogenesis
 M. Takahashi *Chief, Division of Pathology
 National Institute of Hygienic Sciences*
- II. Changes in Radiation Medicine Concerning Progress in Diagnostic Imaging
 K. Matsuura *Professor, Department of Radiology
 Faculty of Medicine Kyushu University*
- III. Multidisciplinary Cancer Treatment
 — with Special Reference to Lung, Liver and Colon —
 Lung K. Suemasu *Deputy Director, National Cancer Center Hospital*
 Liver H. Hasegawa *Chief, Liver Division Department of Surgery
 National Cancer Center Hospital*
 Colon Y. Koyama *Chief, Gastroenterology Division Department of Surgery
 National Cancer Center Hospital*

エールリッヒ腹水癌細胞の核小体に於ける RNA のメチル化

小 原 政 信

産業医科大学生化学教室

リボソーム RNA のメチル化は，リボソーム遺伝子の転写後，直ちに核小体で起こるが，その生理的役割は，リボソーム RNA の成熟過程への重要な関与等も示唆されているが未だに不明である．我々はリボソーム RNA のメチル化の *in vitro* system を作りその役割を明らかにしたいと考えている．特にこの研究では，マウスの腹水癌細胞を材料とし，リボソーム RNA のメチル化に關与する酵素に焦点をあてその酵素の核小体に於ける局在と，単離精製の試み，および酵素作用の高い塩基特異性を明らかにした．単離核から約 5000 倍に精製した RNA メチル化酵素は，リボソーム RNA に認められる数多いメチル化塩基のうちで，特にシトシンの 5 位の炭素だけをメチル化する非常に特異性の高いものであった．詳細は，*Biochemistry* (1982) 21, 1374 に報告した．

抗酸菌の細胞壁欠損型とその遺伝学的応用

有 働 武 三

産業医科大学微生物学教室

細菌の細胞壁欠損型 (cell wall-deficient forms; CWDF) に関する研究は，現在，プロトプラストを用いた融合による遺伝的研究への応用と，感染症，とりわけその慢性化と再発における役割という 2 つの方向がある．演者の *Mycobacterium* 属での研究の意図もこれらの方向に向けられているが，今回の受賞講演ではとくに前者について，1. マイコバクテリアにおける CWDF の誘導方法とその形態的特徴，2. CWDF の桿状形態への復帰様式，3. プロトプラスト融合による遺伝子組み換えの試み，につき最近の知見をまじえて解説した．*Mycobacterium* 属の菌種は感染に際し，独特の「宿主－寄生体関係」を発揮し，この方面で多くの優れた研究報告に触れることができるが，とりわけこれらの菌の病原性とその分子生物学的背景については不明のままであった．本研究によりこうした未知の分野での発展が期待できるものと思われる．

詳細は迅速発育型抗酸菌 *Mycobacterium smegmatis* のプロトプラスト形成とその桿状菌体への復帰様式．(*J. UOEH*, 3 (3): 263-277, 1981) として報告した．

Bilirubin ならびに光線療法が成人血小板と 新生児血小板に及ぼす影響

——とくに光線療法と DIC との関連——

白 幡 聡

産業医科大学小児科学教室

光線療法開始後に，とくに認めるべき誘因なしに典型的な DIC の所見を呈した新生児症例を経験した

のを契機に、bilirubin ならびに光照射が血小板に与える影響について基礎的および臨床的検討を加えた。Bilirubin は CaCl_2 と fibrinogen の存在下にゲル濾過血小板を凝集させるが、成人と新生児について比較した成績では、新生児の場合に低濃度の bilirubin により最大凝集が惹起された。また、bilirubin の存在下でゲル濾過血小板に光照射を行ったところ、新生児の場合にのみセロトニンの放出が認められた。以上、*in vitro* での成績が *in vivo* にも適用されるかどうかをみる目的で、実際に光線療法が実施された新生児高ビリルビン血症の症例で、光線療法開始前と開始 3 時間後の凝集能を測定したところ、collagen 誘発凝集能の亢進が認められた。このことから光線療法は血小板の活性化を介して DIC を惹き起こす可能性が強く示唆された。

I. Overview and Perspective of Occupational Health from the International Viewpoint

Robert MURRAY

President, Permanent Commission and International Association on Occupational Health

Abstract : Occupational health can mean many different things, but fundamentally it is concerned with the effect of work on health and the effect of health on the capacity for work. Many disciplines are involved at the professional level, including medicine, nursing, hygiene, and ergonomics. These are brought together in an international organisation, the Permanent Commission and International Association on Occupational Health. Administratively the United Nations specialised agencies, the International Labour Organisation and the World Health Organization, provide an international forum for policy making. National patterns of occupational health reflect variations in industrial history, methods of administration and health resources, which result in occupational health services becoming the responsibility, either of the Department of Health or the Department of Labour.

Key words: occupational health, international organisations.

Introduction

I have been fortunate, during the 36 years that I have been practising occupational health, to have the opportunity of observing its organisation and practice in many countries. In the beginning, as one of Her Majesty's Medical Inspectors of Factories in the United Kingdom, I was bound within the professional and administrative straitjacket of my own country, but when I went to work at the ILO in Geneva and listened to people from other countries talking about how they practised occupational health, I found myself confused because of the protean nature of the subject.

Gradually I came to understand that no single way is necessarily the right way and that each country must work out its particular destiny in this respect in accordance with its history, its geography, its industrial structure and its national system of administration.

You will recollect how the great mathematician Einstein finally arrived at an equation which revolutionised the world of mathematics and physics

$$E = m C^2$$

Within this equation are mighty secrets, comprehensible only to the initiates. In my humble way, I have also arrived at an equation which conceals within its apparent simplicity the overview of occupational health you have asked me to present.

$$\text{WORK} \rightleftharpoons \text{HEALTH}$$

First of all the equation means that in every country, professionally and administratively, there has to be a balance between work and health. I believe that a man, and also nations, must work to be healthy, just as a muscle must work to prevent its atrophy. By

work I do not necessarily mean wage-earning. I mean physical and mental activity directed towards a satisfying purpose. Some years ago I was asked to speak about health and leisure. I said that I knew nothing about leisure, but when I came to think about it, I found that the only difference was that work is regarded as the time you are paid for while leisure is the time you are *not* paid for. It has no relation to the amount of activity. Many people expend more physical and mental effort in their 'leisure' than they do in their 'work'. No matter under what circumstances, work in the physiological sense, is essential for health.

The main difficulty with the equation is that both sides are constantly changing. The work that people do, and the circumstances in which they do it, varies not only from one country to another but from one industry to another and from one period of history to another in a fascinating way. It is this observation of men and women at work which gives to occupational health an unending source of variety and excitement.

The health situation in the world is also changing dramatically, particularly, as far as the industrial nations are concerned, over the last 50 years. The pharmacological revolution, especially in the area of antibiotics, has practically put an end to bacterial diseases, improved the treatment of diseases of all the body systems and significantly increased the expectation of life. Innovations in diagnostic and surgical techniques have made it possible to detect disease in the presymptomatic stages and by modern surgical methods to improve not only the quantity but the quality of life. Concern about the pollution of the environment and the destruction of natural resources has led to improvements in air and water quality and to the preservation of our ecological heritage.

Unfortunately, in spite of these improvements, people are not necessarily happier. Each advance is accepted only as a step towards something better. The appetite grows with what it feeds on. Living is still a fatal condition and the present tendency is that when someone dies, as die we all must sooner or later, somebody must be blamed. And it is not only death which attracts criticism. People have now come to accept good health as their birthright, so that any deviation must be the fault of someone else.

The equation says that work can affect health and health can affect the capacity to work. Any intervention within this broad spectrum, from the design of a tool or process to the most esoteric biochemical investigation of patients, can be regarded as occupational health. At any moment when the doctor or nurse or chemist or hygienist or engineer or ergonomist is thinking about work and health at the same time, he is practising occupational health. Let me try to illustrate the many facets of the subject by looking at the international picture both professionally and administratively.

Professional

Occupational health is not a medical monopoly. Many disciplines are involved, some directly and others indirectly. Doctors are certainly concerned, some practising within industry, some in government departments, but every practitioner who advises his

patient about his fitness to return to work or the influence that his work may have had on his health, is practising occupational health.

The same is true of nurses. Many nurses work in industry and observe simultaneously the work and the health of the persons under their care. Nurses outside industry are concerned with the care of workers but, like doctors, rarely make a cause or effect connection between the work and the condition under treatment. Occupational hygienists are directly concerned with the effect of the working environment on health and measure this environment with a view to establishing or monitoring exposure to noxious agents and to devise methods of control. Their counterparts in industry, chemists and engineers, are involved, often without knowing it, in protecting the worker's health and improving his environment. The ergonomist is directly involved with fitting the job to the worker, but many other people, architects and engineers, are dealing with considerations of design using ergonomic principles. Toxicologists, epidemiologists and biochemists all find within industry a fruitful field for their investigations and to this extent they are all practising occupational health.

Permanent Commission

The main international body which combines all these disciplines specifically directed towards occupation is the Permanent Commission and International Association on Occupational Health founded in 1906, of which I have the honour to be President. Every three years, at the invitation of a host country an International Congress on Occupational Health is held. Japan was the host in 1969 and then successively Argentina (1972), United Kingdom (1975) Yugoslavia (1978), and Egypt (1981). The next Congress will be held in Dublin, Ireland in 1984. These Congresses give an opportunity for the members from all the occupational health disciplines to meet together, compare experiences and participate in the scientific (and also social) programme.

Membership is confined to professionals in the field of occupational health and the object of the Permanent Commission is to foster the scientific progress, knowledge and development of occupational health in all its aspects on an international basis. As a non-governmental organisation (NGO) the Permanent Commission is associated with and automatically invited to participate in meetings of the United Nations Agencies, The International Labour Organisation (ILO) and the World Health Organisation (WHO) and the International Social Security Association (ISSA) on any topic within the field of occupational health.

Most of its work is done by its 22 Scientific Committees which cover a wide range of subjects including disciplines (*Industrial Hygiene, Ergonomics, Epidemiology and Occupational Health Nursing*), industries (*Chemical Industry-(Medichem), Construction Industry and Petroleum Industry*), specific effects of noxious occupational agents (*Electropathology, Physical Environmental Factors, Maximum Allowable Concentrations, Mineral Fibres, Occupational Environmental Factors, Occupational Cancer, Artificial Organic Fibres, Organic Dusts and Natural Fibres, Pesticides and Toxicology of Metals*), social and administrative problems (*Shiftwork, Occupational Health Services in*

Developing Countries and Occupational Health Services in Small Industries) and mental health (*Mental Health in Industry and Psychophysiology and Behavioural Toxicology*).

Inevitably some Committees are more active than others, but their object is to hold meetings between Congresses as special problems arise. At the International Congress the programme is built around the work of the Scientific Committees, at least one scientific session being devoted to the work of each Committee.

Recent activities include the following :

Epidemiology	Montreal	August 1982
Shiftwork	Kyoto	September 1982
Medichem	Paris	September 1982
Physical Environmental		
Factors (Vibration)	London	March 1983
Organic Dusts	West Virginia	April 1983

The following future meetings have been arranged :

Maximum Allowable		
Concentrations (Benzene)	London	August 1983
Epidemiology	Singapore	September 1983
Medichem	Calgary	September 1983
Small Factories	Angers	October 1983
Ergonomics	Turin	November 1983

Naturally the Permanent Commission is not the only body to hold international meetings dealing with occupational health. There are more than 100 international medical societies, any one of whom may have occupational health subjects on their agenda. There are also the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), the International Toxicology Association, the International Agency for Research on Cancer (IARC), the International Union for Cancer Prevention (UICC), the International Ergonomics Association (IEA), and many others including ILO, WHO, and ISSA, which hold regular or ad hoc international meetings including occupational health topics. I do not forget the many regional bodies, such as an European Economic Community, the Regional Offices of WHO and the Asian Society of Occupational Health (whose IXth Congress I attended in Singapore last September), who make a significant contribution to the promotion of occupational health at the professional level. Nevertheless, the Permanent Commission presents a truly international (using the word in its global sense) body exclusively dedicated to occupational health professionalism.

Administration

The international situation in occupational health can be seen as a battle (or, if you like, a collaboration) between Labour and Health. The two principal organisations are the ILO and the WHO, each approaching the subject from a different viewpoint as international versions of the Ministry of Labour and the Ministry of Health in their respective

Member States.

International Labour Organisation

The ILO was founded in 1919 as part of the League of Nations established by the Treaty of Versailles. It is now the last remnant of that ill-fated body and became the first specialised agency of the United Nations in 1948. Its distinctive feature is its tripartite character. Each Member State sends four delegates to the annual International Labour Conference, two from government, one from employers and one from workers. The agenda for the Conference is prepared by the Governing Body, an executive committee of 48 members consisting of 24 government representatives and 12 each from employers and workers. The secretariat is the International Labour Office numbering about 1,200 international civil servants which services the work of the Governing Body and the Conference, organises the technical assistance programmes for developing countries and publishes a variety of reports and periodicals covering a wide range of labour problems, of which occupational safety and health is only one.

The primary duty of the International Labour Organisation is to establish labour standards in the form of Conventions or Recommendations. A Convention is subject to ratification and each Convention adopted by the International Labour Conference must be submitted to the national legislature with a view to ratification. For a variety of reasons, not every country can ratify every Convention, but it must present to the ILO good reasons for not doing so. Therefore, while Conventions are not international law, they have a moral pressure which can be exerted at the national level because of the tripartite participation.

Recommendations are not subject to ratification but they form guides to good practice in many different fields. Recent Conventions and Recommendations of interest to occupational health include the following :

<i>Conventions</i>	No. 115 Protection of Workers against Ionizing Radiation 1960
	No. 120 Hygiene (Commerce and Offices) 1964
	No. 127 Maximum Permissible Weight to be Carried by One Worker 1967
	No. 136 Benzene 1971
	No. 139 Occupational Cancer 1974
	No. 148 Air Pollution, Noise and Vibration 1977
	No. 155 Occupational Safety and Health 1981
<i>Recommendations</i>	No. 112 Occupational Health Services in Places of Employment 1959
	No. 114 Protection of Workers against Ionizing Radiation 1960
	No. 120 Hygiene (Commerce and Offices) 1964
	No. 128 Maximum Permissible Weight to be Carried by One Worker 1967
	No. 144 Benzene 1971

No. 147 Occupational Cancer 1974

No. 156 Air Pollution Noise and Vibration 1977

No. 157 Nursing Personnel 1977

No. 164 Occupational Safety and Health 1981

The work of the ILO is not confined to the preparation of international standards. Apart from its duty of providing, together with other specialised agencies of the United Nations, technical assistance to developing countries, it has an international programme for the improvement of working conditions (PIACT) and a documentation centre on Occupational Safety and Health (CIS), which publishes extracts from the world's health and safety literature, legislation and films. It has recently published a new edition of the Encyclopaedia of Occupational Safety and Health (International Labour Office, 1983), first published in 1932 and again in 1975. It has also revised in 1980 the International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis, first prepared in 1959.

World Health Organization

The World Health Organization was founded in 1948. At the very beginning there was a section devoted to social and occupational health which collaborated with the ILO by forming a Joint ILO/WHO Committee on Occupational Health. This Committee at its first session in 1950 arrived at a statement of objectives in occupational health which is often quoted as a definition.

This says "Occupational health should aim at :

The promotion and maintenance of the highest degree of physical, mental, and social well-being of workers in all occupations; the prevention among workers of departures from health caused by their working conditions; the protection of workers in their employment from risks resulting from factors adverse to health; the placing and maintenance of the worker in an occupational environment adapted to his psychological and physiological equipment; and to summarize, the adaptation of work to man and of each man to his job".

This Committee has now had eight meetings, the most recent of which was in 1981 on the subject of "Education and Training in Occupational Health, Safety and Ergonomics" (World Health Organization, 1981)

The stated objective of WHO is "Health for all by the year 2000", an ambitious target in view of the enormous problem of communicable disease, especially in developing countries. A very good start has been made by the world-wide eradication of smallpox, but there is still a very long way to go.

In the occupational health field the accent has been on technical assistance to developing countries, the programmes being organised by the Regional Offices in Copenhagen, Alexandria, Brassaville, Delhi, Manila, and Washington. At the same time there has been an impressive series of expert meetings on a wide variety of subjects and some excellent publications, which together with those of ILO, form an essential basis for a library of

occupational health.

International Social Security Association

In many countries the administration of occupational health is in the hands of governmental or semi-governmental insurance agencies. These are gathered together at the international level in the International Social Security Association. Their interest in prevention stems from the obvious financial advantage in ensuring that accidents do not happen and that when they do, there are appropriate resources for rehabilitation. They therefore have an interest in both sides of the equation. As part of their work they organise every three years, in collaboration with ILO, with which they are closely associated, an International Conference on the Prevention of Occupational Risks. The most recent Conference was held in Ottawa, Canada at the beginning of May 1983. The range is wider than occupational health as it also includes accidents. Occupational accidents do not receive the attention they deserve from occupational health personnel. One of my safety colleagues pointed out that "the most rapid way to ill-health is an explosion."

In addition to ISSA, other international organisations deal with subjects bordering on occupational health. Thus the International Atomic Energy Association in Vienna is much concerned with health physics and the safe transport of radioactive material. The professional expert body in this area is the International Commission on Radiological Protection (ICRP), whose recommendations form the basis of radiation protection legislation throughout the world. There is also an International Radiation Protection Association, formed from the membership of societies in various countries.

National Patterns of Occupational Health

I said at the beginning of this paper that it is difficult to see a clear definition of occupational health. This uncertainty is reflected in the different methods of administration and practice throughout the world. All workers, of whatever nationality, react in the same way to injuries and noxious agents. Shakespeare illustrates this fundamental truth in "The Merchant of Venice" by putting into the mouth of Shylock the memorable words: 'Hath not a Jew eyes? Hath not a Jew hands, organs, dimensions, senses, affections, passions; fed with the same food, hurt with the same weapons, subject to the same diseases, healed by the same means; warmed and cooled by the same winter and summer as a Christian is. If you prick us do we not bleed? If you tickle us do we not laugh? If you poison us do we not die?'

Yet in about half of the countries in the world occupational health is dealt with by the Department of Labour, while in the other half, it is administered by the Department of Health. In the former case the emphasis is on legislation applying to the workplace and monitored by a cadre of trained inspectors, including in many cases doctors, in order to prevent the adverse effects of work on health. In the latter case, occupational health is seen as one aspect of preventive medicine and is integrated with the health administration

of the country as a whole.

Both views are valid and so there is a need for co-operation between the departments concerned, as for example between the Occupational Safety and Health Administration (OSHA) and the National Institutes of Occupational Safety and Health (NIOSH) in the United States. But any divided responsibility results in failure to deal effectively with many problems and it is essential that there should be a strong bridge between the departments concerned. This can take the form of a standing joint committee or even of a separate organisation, borrowing where necessary the resources it requires from each department.

Elsewhere (Murray, 1966) I have described the various factors which have exerted an influence on the development and character of occupational health services in different countries. These are :

Industrial History : The older industrialised countries have a more formal pattern based on the Department of Labour

Industrial Structure : A large number of small factories is more difficult to service than a smaller number of large factories

Geography and Administrative Structure : The larger countries tend to be divided into autonomous states or provinces

Social Philosophy : In the older countries the family is the unit of service. In the totalitarian countries the workplace tends to be the focus of effort

Health Resources : Developing countries are short of resources in health personnel and are faced with problems of endemic disease which are often more important at the workplace than occupational disease.

Based on these factors I perceive four different patterns of occupational health administration. These are :

1. Traditional. This is the pattern in most of Western Europe where there are many relatively small countries with over a hundred years of gradual industrial development, efficient internal communications and a national rather than a regional form of administration. The industrial structure is capitalist with large numbers of small factories, relatively few large enterprises and a fair measure of nationalisation. Health resources are of a high standard (one physician for less than 1,000 population) and much of the resources are deployed in the form of family practice. Therapeutic and preventive services are administered by the Department of Health but occupational health tends to be found in the Department of Labour or in organisations closely associated with it. In Western Europe largely because of the activities of the European Economic Commission, the situation is changing. Occupational Health has now been recognised as a respectable medical specialty and there is the possibility that within the foreseeable future, the occupational health services of the countries of the Community will be harmonized.
2. Totalitarian. In the Soviet Union, the other Eastern European countries and to some extent China the history of industrial development is shorter than in Western

Europe, though it has developed rapidly since the end of the First World War in 1918. The wide geographical scale of the Soviet Union has required the division of the country into various Republics, each of which has a measure of autonomy though the underlying administrative system remains the same. All health services come within the responsibility of the Ministry of Health.

3. **Private Initiative.** In capitalist countries the responsibility for providing occupational health services is that of the employer. Formerly the United States was the archetype of the private initiative pattern, but with the passing of the Occupational Safety and Health Act in 1970 the emphasis began to change, as it had done much earlier in the countries with a 'traditional' system. Much more emphasis is now placed on standard setting and defining the obligations of employers towards their workers, especially in relation to jobs which carry specific hazards. Nonetheless, there is still considerable room for private initiative and the services provided by the best employers are of a much higher standard than those imposed by legislation.
4. **Developmentary.** This is the pattern, with many variations, in the developing countries. Naturally they want the benefits of industrialization without incurring the penalties of their industrial predecessors. Modern equipment, with safety and health built into the design, goes a long way to preventing the more obvious occupational diseases, but there are three main problems. One is the tendency to rely on old equipment in order to save hard currency. A second is the often overwhelming problem of endemic disease, which occupies the attention of any health services which are established to the exclusion of preventive effort within industry. The third is the shortage of professional resources. The policy has usually been to require employers, whether of private or nationalised industries, to provide a service, as comprehensive as possible, to deal with the health, not only of the workers, but of their families. The result is that these services are often stretched to breaking point when it comes to occupational health in the narrow sense of the term.

Worker Participation

One of the factors influencing the development of occupational health services, especially in the more industrialised countries, is the increasing pressure from workers and their representatives for improvements in their working conditions. The problem is the conflict between the high-minded objective of perfection and the economic and technological practicability of achieving it.

Conclusion

Great improvements have been made and efforts are continuing to make working conditions better and to improve the health of the world's working population. Success is al-

ways in sight, but always escapes our grasp. Professionally, new technological or medical discoveries demand new initiatives from administrators, spurred on by demands from the people who deserve the highest standards.

The great advantage of looking at occupational health from an international viewpoint is the recognition of the many variations in the practice of a discipline with the same fundamental objectives. There is no single ideal method of administration and every practitioner can learn something from observing other countries and meeting his colleagues, who have to deal with the same problems in a different way.

References

- International Labour Office (1983) : Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. Two Volumes. ILO Publications, Geneva. 2,400 pp.
- Murray, R. (1966) : International occupational health. J. Occup. Med., 8 (4) : 188–194.
- World Health Organization (1981) : Technical Report Series No. 663. Education and Training in Occupational Health, Safety and Ergonomics.

II. Occupational Health in the United States

R. R. SUSKIND

Institute of Environmental Health, University of Cincinnati

I am delighted and privileged to participate in this, the first annual meeting of the University of Occupational and Environmental Health Association of Health Sciences. I am impressed by this most unique university. It is a tribute to its founder, Professor Ken Tsuchiya, his colleagues and his supporters. It is imaginative, innovative and has already demonstrated its productivity in education and research.

I have been asked to talk today on the subject of occupational health in the United States. I will attempt to describe the evolution of the field of occupational health as an area of community responsibility, as a composite of coordinated professional and scientific disciplines, in the past 60 years and focus on current developments. Before the 1920's, occupational diseases were not recognized in medical school or post-graduate curricula, nor was there any defined program for training occupational physicians, hygienists or nurses in this field. One learned about occupational health on the job, from patients who were injured or became ill, from work experience with hazardous processes or chemicals.

The surge of technological and industrial growth between World War I and World War II produced new and significant physical and chemical hazards which were reflected in the increase in industrial accidents and occupational diseases. It was the industrial achievement of World War II characterized by unprecedented production levels, which curiously enough created a new climate of safety alertness on the part of the federal government and enhanced levels of concern among workers and employers. This climate of concern was responsible for the testing of new processes and chemicals for their health hazards and for their safe levels of use.

After the end of World War II it was obvious that within the industrial and professional community skilled persons were needed for professional practice and scientific research in environmental and occupational medicine, environmental and industrial hygiene, occupational safety and occupational health nursing, etc. We became aware of the need for a new breed of skilled health scientists to determine the nature and level of hazard and effects on human health, of the need for professionals to develop programs of human assessment, surveillance, diagnosis, treatment, to develop techniques of medical and environmental control of such hazards. In the late 40's and early 50's few training programs were set up at medical schools and schools of public health. The concentration was on graduate, post-graduate and continuing education in those fields. In the period from 1950 to 1965 certifying boards were created in occupational medicine, environmental and industrial hygiene, occupational health nursing. However, the impact of this need on the undergraduate

medical school and nursing school curricula, as well as engineering school curricula, was very limited.

Less than 20 years ago when the distinguished scientist Rene Dubos presented his Silliman Lectures at Yale, he reflected with concern that “like the lay public, the scientific community has paid little heed to the fact that the diseases characteristic of our time are to a large extent the consequence of changes in the ways of life and in the environment. The search for the environmental determinants of disease is not a fashionable topic and carries little scientific prestige”. When Congressman John Fogarty was Chairman of the Subcommittee of Labor, HEW and Education of the Committee on Appropriations, a plea was entered for greater support for environmental health research and training. He said to the then Surgeon General “Environmental health doesn’t seem to ring a bell with people...to the average person, if you start talking environmental health, they are just not interested.” We have moved quite a distance since then; witness the enormous surge of scientific activity in this country and support by both the federal health science establishment and regulatory agencies responsible for such problems.

In the sixties, there was a slow but definitive mobilization of scientific interest within federal agencies and universities to carry out fundamental studies about environmental hazards and their effects on man. In 1965 university-based centers for environmental health research were created by our federal government. There are now 9 comprehensive centers and 6 specialized centers. In 1968 Congress created a National Institute of Environmental Health Sciences; in 1970 the Environmental Protection Agency and NIOSH came into being with specific mandates to support research and training for their respective areas of scientific and professional interest.

It took several years, however, for the community to recognize that man’s total environment and the ecosystem on which he depends and in which he lives required urgent attention and that the responsibility and accountability for solving and controlling these problems required some tangible definition in terms of law, through federal statutes and regulations. Let me list these for you :

1. The Clean Air Act of 1963, and its many amendments, eventually developed into the Ambient Air Standards.
2. The Clean Water Act of 1972, amended in 1977.
3. The Safe Drinking Water Act of 1974 which is the basic authority for the water supply program.
4. The Resource Conservation and Recovery Act of 1976, the authority for our solid waste program.
5. The Mine Safety and Health Act of 1969 and its several amendments, 1972, 1979 and 1980.
6. The Occupational Safety and Health Act of 1970 which created a Department of Labor segment and an HEW segment to fulfill its important functions — — OSHA and NIOSH.
7. The Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act amended in 1972, 1975 and

1978.

8. The Toxic Substances Control Act of 1976.
9. The National Toxicology Program which was an attempt to avoid overlap and assign priority.
10. The Super Fund Legislation of 1980.

All of these have public health objectives. Some of you may ask what do these statutes have to do with environmental health research and education. The answer is simple. It is these statutes largely which deal with ecologic matters of environmental pollution and environmental and occupational hazards. These statutes have created an enormous demand for professional and scientific manpower, for research and problem solving studies involving identification and quantitation of hazards, their biological effects and their control. The real need for such skills had been with us for many years, but new positions in government, industry and academia were developed to fulfill the regulatory mandate. The support for training health professionals in the environmental and occupational health disciplines was started by the federal government more than 15 years ago. For a major segment of health scientists and professionals — physicians, nurses, safety engineers, epidemiologists and biostatisticians, hygienists and environmental toxicologists — the peak of support was reached about 2 years ago.

These statutes have encouraged the development of new knowledge, and have made a decisive impact on social and professional attitudes regarding responsibility for maintaining a livable environment. This is particularly true of hazards in the workplace, for the use of hazardous chemicals in the home or in agriculture. Some of the statutes not only have created a need for great numbers of trained professionals but have actually assigned responsibility for providing support for training professionals and scientists to cope with such hazards. I refer to the responsibilities of NIOSH, OSHA, EPA and NIEHS. For example — the Occupational Safety and Health Act of 1970 — Public Law 961 — 596 gives a mandate to the Secretary of the HHS to “conduct directly by grants or contracts, education programs to provide an adequate supply of qualified personnel” to protect the health and welfare of the American worker. Although this agency had begun to support training programs shortly after the passage of the Act, it wasn’t until 1977 that training centers or ERCs were created at universities to provide specialists in the field of occupational medicine, industrial hygiene, occupational safety and occupational health nursing. There are now 15 such centers. The centers provide a unique educational setting in which trainees in all of the occupational health disciplines work together as they must when they fulfill their roles in the workplace. In environmental toxicology, graduate training programs were started in the mid sixties by the NIEHS and have grown substantially since then.

Until recently, the need for trained personnel in all of these fields far outnumbered the available qualified persons. Manpower deficits were acknowledged and recognized by all segments of the community. Currently, with the economic recession the number of positions for hygienists and safety professionals have decreased.

When one examines the increases in numbers of trainees since the initiation of the

ERCs, the accomplishments are very impressive. In 1969 there were two full-time physician trainees in occupational medicine in the United States; in 1981—119. In 1969 there were no nurses in training in occupational health; in 1981 there were 90. In 1969 there were 30 full-time trainees in industrial hygiene; in 1981—846.

The figures for continuing education trainees are quantitatively even more impressive. In 1981 they were: in occupational medicine—1680; occupational health nursing—1965; industrial hygiene—3060; occupational safety—2028. The largest part of these increases have come from the now 15 ERCs.

My own Institute, which houses one of the 15 centers, started as a research laboratory to which industry and the community could bring their occupational health problems for study. This was in 1924. The Kettering Laboratory was for the first 25 years of its existence a rather unique place in the United States—a research unit—and it was only in 1947 when it recognized the need to train physicians and, shortly after that, industrial hygienists, toxicologists, safety professionals, etc. Certification examinations for professional and scientific achievement were started for occupational medicine in 1950 and for industrial hygienists in 1962.

I believe that at this point it would be appropriate to discuss the program of the Institute of Environmental Health at the University of Cincinnati. I will attempt to show this in a series of slides with comments.

1. Building
2. Departmental Administration Table of Organization
3. Departmental Research and Education Table of Organization
4. Department's objectives are achieved through:
5. Educational objectives emerge from
6. Research programs
7. Disciplines represented
8. Estimates of manpower need
9. General objectives of educational program
10. Required courses residency program
11. Electives frequently taken—occupational medicine (2 slides)
12. Required courses—Master of Science in Industrial Hygiene, Autumn and Winter quarter
13. Required courses—Master of Science in Industrial Hygiene, Spring quarter
- 14-on. Additional slides regarding research and education programs

The final part of my presentation concerns some of the human illnesses which result from ecologic factors—environmental, occupational, etc.—which need our undivided attention. At the top of the list is cancer, and the potential for genetic injury. While the statistic quoted is not well documented, it is estimated that 50 to 90 percent of all cancers are from environmental sources. If one eliminated cigarette smoking alone, 30% of all cancer in the U. S. A. would be eliminated. We also know that smoking increases cancer from exposure to other agents such as asbestos, uranium, etc. While carcinogens

in the workplace account for a modest fraction of all environmental cancer, workplace-induced cancer is of particular significance because it represents a small group of workers in whom the incidence of cancer is high. The workplace agents are identifiable from laboratory experiments and epidemiologic studies. The list of such agents is a long one and now includes some heavy metals, beryllium, nitrosamines, urea formaldehyde and a variety of other uncured polymers. The pesticides and herbicides suspected of carcinogenicity have been more or less eliminated from use. Initiating and promoting factors are found in fossil fuel sources, process streams and utilization. We are now engaged in producing energy from new fuel sources such as oil shale, coal liquification and gasification, synthetic fuels, nuclear fuels. All have components potentially toxic and carcinogenic.

We are now alert to the fact that common agents such as lead and a variety of organic solvents will result in, even at low levels of exposure, neurobehavioral problems. Other ubiquitous metals such as cadmium produce lung, liver and kidney damage and compete with essential metals such as copper to produce cardiovascular injury. If one looks at the number of new chemicals and some physical agents which are introduced annually in the U. S. A. — a thousand or more chemicals each year in industry and consumer goods — and if one then looks at the backlog of chemicals, there are probably 30,000 to 35,000 of those presently used which have never been adequately tested. The task of assessment for toxicity and standard setting is astronomical.

In determining where our investments in research and education should be, one must think in terms of the most critical health problems of chemical or physical origin which require examination from the standpoint of environmental factors, especially those problems with high mortality and disability frequency. At the top of the list with cancer is cardiovascular disease. There are any number of clues which indicate that environmental factors play an important role in the origin and the severity of coronary disease, atherosclerosis, stroke and hypertension. A third area of common concern is pulmonary disease, particularly obstructive lung disease and emphysema. The latter is related not only to smoking but to dusty trades such as coal mining, cotton mill operations, etc. Of high priority are nutritional problems which can be considered ecologic. More important is the influence of nutrition states on chronic diseases.

Another major concern are the chemical waste dumps which have multiplied enormously during the last 25 years. They can have a major effect on man's ecosystem, his food chain, his water supply and even his home environment. We are concerned about the identification of health effects, the biologic effects of chemical interactions and the need to develop strategies of decontamination.

All of these issues must be reflected in the construction of proper curricula and training programs of the the health professions.

In summary, the impetus provided by social concern, by legislation, by federal agencies, by some pioneering universities and with some help from the private sector, has fostered substantial gains in occupational health research, in graduate education and continuing education in the environmental health disciplines. These gains must be main-

tained and increased by further recognition, particularly by the educational institutions, of the significance and the importance of the ecologic factors such as the chemical and physical environments and the health problems which are induced by such environments.

At this new University you have developed the resources and the programs to fulfill those scientific and educational responsibilities. For all of you assembled here it is a most exciting prospect. It is a challenge for the faculty. For the students it is a wonderful opportunity to become part of an expanding field of the health sciences which will make the world a safe and desirable place to live and work. Thank you again for giving me an opportunity to participate in your conference.

Ⅲ．産業医学発展の流れの中で

1. 有害性の予測

坂 部 弘 之

労働省産業医学総合研究所

本日、ラマツチーニ・ホール落成記念に講演させて頂く機会を与えられましたことを厚く感謝します。さて、私が、労働衛生の研究を始めたのは、昭和14年ですから、もう、45年経っているわけです。戦後の日本は、その復興を、荒廃した第一次産業、殊に鉱山業の復活から始めて、逐次重化学工業へと発展してきたわけですが、こうした産業構造の変化に対応して労働衛生もまた変貌してきたわけでありま。戦後の労働衛生の発展の流れの中で、私自身、労働衛生のいろいろの問題とかかわりをもってまいりましたが、それらの中で注目すべきことは、労働衛生そのもののの中に新しいパターンが産み出されているということでもあります。本日はこうした新しいパターンの1つとそれをつくり出した歴史的な経過について述べてみたいと思います。あまり堅苦しくならず、鈍行列車に乗って、各駅停車してあたりの風物を眺める気持で御話ししたいと思います。

1

まず、職業がんについてですが、御承知のように、日本における主要な職業がんは染料工業、ゴム工業の発達と共に多くの発生を見たベンジジンおよびベーターナフチルアミンによる膀胱がんでした。これらの疫学的研究に本学、土屋学長が多くの貢献をされていますことは御承知のことと思います。

さて、近年、国際的に大きな衝撃を与えた職業がんは、アスベストによる中皮腫と塩ビモノマーによる肝血管肉腫であります。アスベストによる中皮腫の発見については、1965年のWagnerの報告を紹介したいと思います(Wagner,1965)。アスベストによる最初の中皮腫症例は1956年Johannesburg(南ア、ヨハネスブルグ)のじん肺研究所で発見されましたが、この発見の経緯は産業医学に携わる人々にとっては極めて興味深いものと思います。この発見の少し前にKimberly(南ア、キンバリー)の結核病院の管理医(superintendent)のSleggsは胸膜結核という診断で、この病院に収容される患者が増えてゆくことと、今1つ、これらの患者が結核の治療に反応しないということに気付いたのであります。そして、これらの患者のうちに胸膜の悪性腫瘍で死亡するものが増えてきましたが、Sleggsへの報告は他の内臓の腫瘍の胸膜への転移であるとされていたのであります。しかし、この病院での悪性腫瘍の発生率は、それまで驚く程少なかったので、Sleggsはこの事実に当惑したわけであります。数カ月後、くわしく調べるために、数人の患者をJohannesburgに送り、開胸術(thoracotomy)を行い、得られた生検材料を病理組織学的にしらべたところ、その所見は原発性中皮腫のそれと全く同様であるということが判ったのであります。そこでKimberlyの病院の残りの患者のバイオプシー(生検)を行ったところ、1年間に16例のびまん性中皮腫(diffuse mesothelioma)が病理組織学的に診断されたのであります。

では、この極めて不可思議な(mysterious)流行病はどう説明すればよいのであろうか？英国のじん肺研究所のWagner等は、その原因について、ひょっとしたらアスベストが関与しているかも知れないということを示唆しました。その根拠はきわめてもらいものであります。最初の症例で、肺の中にアスベスト小体が発見されたことと、Kimberlyの西200マイルの地点に巨大な青石綿(crocidolite)の鉱脈が存在するということから思いつかれた仮説であります。

最初、この仮説は誰からも支持されませんでした。というのは、胸膜中皮腫のこれらの患者達は、誰も、アスベストの産出地に関係がなかったからであります。彼等の職業は、主婦、家畜飼育人、農夫、弁護士、

保険外交員であり、誰も、アスベストの採掘には関係がなかったからであります。とかくするうちに、他に更に2例発生し、そのうちの1人についてよくしらべたところ、その人は鉱夫ではないが、彼は少年の頃、鉱山の周辺やボタ山の上で遊んでいたということが判ったのであります。そこで、Sleggs等は生存者のすべてについて、また死亡者については、関係者から聞いて、くわしい生活歴の再調査を行ったのであります。その結果、1959年迄に病理組織学的に胸膜中皮腫であることの確定している33人のうち32人がアスベストを産出する土地またはアスベストの産業的利用に関連のあったということが明らかになったのであります。このようにして、アスベストにより中皮腫が発生するということが確定され、その後、各国において、多くのアスベストによる中皮腫症例が見出されてきたわけであります。

次に塩ビモノマーによる肝血管肉腫の発見についてですが、塩ビによる肝血管肉腫発生最初の報告は Louisville, Kentucky (米国ケンタッキー州, ルイビル) の Goodrich (グッドリッチ) 化学会社の産業医である Dr. Creech と Akron, Ohio (オハイオ州, アクロン) にある同じ会社の工場の環境衛生の責任者である Dr. Johnson により1974年に行われました (Creech & Johnson, 1974). この会社で、最初の肝血管肉腫の症例は、Dr. Creech の患者で、1971年に死亡しています。しかし、この時には、Creech はこの肝血管肉腫と塩ビ製造との間に因果関係があるとは考えなかったわけであります。1971年には、イタリアの Viola が、動物実験で塩ビによる発がんを始めて報告していましたが、Creech はこの Viola の実験でラットに発生した腫瘍は、皮ふに発生し、且つ類表皮性 (epidermoid) のもので肝血管肉腫ではなかったので、自分の患者の肝血管肉腫が塩ビによるとは考えなかったわけであります。第2の症例はその後18ヵ月経って死亡した曾て Louisville の工場で働いていた労働者でした。しかし Creech のところに連絡はありませんでした。第3の症例は1973年に死亡し、病理組織学的に肝血管肉腫が確認されました。しかし、これら3つの症例は別々の医師の手にかかったため、塩ビとの関係は浮かんでこなかったものであります。しかし間もなく、Creech 等は肝血管肉腫が極めて稀な腫瘍であることと、3人とも塩ビ工場で働いていたということから、会社に対して注意を促すこととなったわけであります。更にしらべているうちに第4症例が5年前にあったことが判りましたが死因は原発性肝腫瘍となっていました。その後多くの人により疫学調査が行われ、また、各国での発生が続々と報告されてきたわけであります。

アスベストによる中皮腫と塩ビによる肝血管肉腫の発見は、私達に多くの教訓を与えるものであります。即ち、職業がんというと殆どの方はまず疫学的調査を思い浮かべるわけです。いうまでもなく、職業がんの組織型と非職業性の一般のがんのそれとの間には多くの場合区別がないからであります。疫学調査は、職業別、生産工程別、ばく露物質別に、或いは地域別にしらべて、新しい職業がんを見出すことができますが、この2つの例に見ますように、異常を敏感に感知する医師達の keen eye (鋭い眼)こそは職業がん発見に極めて大切であると考えます。そしてまた、将来産業医として活躍される皆様方に、職業がんだけでなく他の疾病についても同じように keen eye を期待したいと思います。

次に、これら2つの物質の工業的な使用または生産が開始されてから、こうしたがんが発見される迄には長い年月が経過しているということでもあります。アスベストについてみますと、アスベスト工業が発足したのは1870年で、それから29年後に石綿肺が確立し、64年後に肺がんが発見され、中皮腫の発見は実に85年後であります。塩ビについてみますと、塩ビの工業的生産が開始されたのは1920年代であり、その後、44年経ってからレイノー様症状と骨端溶解症が発見され、肝血管肉腫の発見されたのは54年後のことでもあります。

このことは2つの重要な意味をもちます。第1は、こうしたがんが発見されるまでには、労働者はがんをひきおこすに足るだけの高い濃度の発がん物質にばく露していたということで、発がんが判ってからばく露濃度を下げても、既に長期にわたって高濃度にばく露した労働者達は発がん可能性集団となるということでもあります。第2は両物質とも、その発がん性が判る迄の長期間に、何れも、そのすぐれた性質のため産業上および日常生活において広汎に使用され、その使用の禁止は、社会生活に少なからざる衝撃を与えるということでもあります。だからといって労働者がそのために犠牲になってよいというわけのものではありません。

こうした職業がんの重大性に鑑みて、1974年のILO第59回総会は職業がん条約を採択し、後、日本政府はこれを批准したのであります。この総会には、日本政府代表として本大学の中原理事長が、代表顧問の一人として私が政府側委員として出席し、また、英国の労働側代表として、今日、此处で講演して頂いた、当時はTUC（英国労働組合会議）におられたDr. Murrayが出席され、Murrayさんは更に会議の全労働側代表として活躍されました。このILOの本会議で英国労働省のDr. Owenが政府側代表として行った代表演説は、当時の職業がん問題をうきばりにしているように思いますので引用してみます（坂部、1974）。

「がんの問題は複雑であり、その予防にはがんをひきおこす物質の決定が必要であり、また労働者がばく露することのないように発がん物質を排除し、または管理することが必要である。しかし、では、何が危険な物質であるかを我々はいかにして知ることができるか？ 有罪であるということが証明されるまでは無罪であるという見解をとることはできない。何となれば、それは労働者について実験を行うことを意味し無謀である。だからと言って我々は無罪であるということが証明されるまでは、すべての物質は有罪であるということも言えない。何となれば、そういう考え方にたてば、産業の発展を停止させることになるであろう。我々のなしうることは、唯、いかなる種類の物質が労働者の健康にとって敵であるかを可能な限り早く知るために、可能な限り、巧みに情報を収集することである」と述べています。さて、この発がんの情報については次に述べるような1つの転機が訪れるのであります。

1976年5月にNew York Academy of Scienceは1775年に初めてロンドンの煙突掃除夫の陰嚢がんを報告したPercivall Pottの職業がん発見200年を記念して、「職業性発がん」の国際会議をニューヨークで開催しました。この会議に出席した私は奇妙な発表に出くわしたのであります。それはカリフォルニア大学のAmes教授の発表でした（McCann & Ames, 1976）。彼の講演要旨は次のようでした。即ち、「過去数十年の間に一般環境および作業環境における人工化学物質の数は異常に増加し毎年数千の化学物質が出現している。しかし、これらの化学物質が人に対して変異原性、発がん性、催奇性をもつかどうかテストされていないということは、重要な関心事である。しかし、このような多数の化学物質を一般的な動物実験によってしらべることは、経済的、場所的、時間的制約からして不可能である。若干の例外を除いて発がん物質は同時に変異原性物質であるということの証拠は益々蓄積してきている。従って、危険の可能性のある化学物質を指摘するためのprescreening testとして発がん物質を変異原性物質として見出すことのできる、簡単で迅速で、且つ経済的なtest systemを使用することは望ましいことである」と、Amesは1971年以来*Salmonella typhimurium*をtester strainとして変異原性の研究を進めていたのであります。現在では、殆どの人が承知しているいわゆるAmes testに、私はこの時初めて出くわしたのであります。この発表には多くの討論があり、すんなりとは認め難いという雰囲気でした。

しかし、その後、Ames testは多くの国で、動物による発がん試験のためのスクリーニングテストとして、また、動物試験結果を補強する意味で広く使用されてきたのであります。この背景としては、第1に、その後、Ames testによる変異原性と動物試験による発がん性との一致性が増加してきたこと。第2に動物による発がん試験は長期にわたり且つ多額の費用を必要とするということ。第3に化学物質が開発されてから、広く実用化される迄の期間が近年著しく短縮され、迅速な試験が要求されるようになったということであります。この第3の問題は、近年の産業医学に大きな影響を与えていますので後で別に検討したいと思います。

さて、わが国の労働省は、産業の場で使用される可能性のある新規化学物質の発がん性の予測の問題を取り上げ、昭和54年、労働安全衛生法の一部を改正して、化学物質の有害性調査制度を法制化し、いわゆる新規化学物質については有害性の調査を義務づけたのであります。そして有害性調査の具体的な方法は労働省令で定めるとし、安全衛生規則で変異原性試験、化学物質のがん原性に関し変異原性試験と同等以上の知見をうることもできる試験、またはがん原性試験とすると規定しています。昭和54年6月30日から57年末迄に703件の新規化学物質が登録され、Ames testが実施されたわけであり、そして新規化学物質または既存物質の動物による発がん試験を行う機関として日本バイオアッセイ研究所が設立

され、昨年 11 月に開所し、本大学の理事である山口正義先生が所長をしておられます。こうした新規化学物質は、一国のみならず多くの国に輸出され、また輸入されますので、OECD もまたこの問題の国際性を考えて、各国に共通に評価される試験方法を検討し提案しています。

このようにして化学物質の発がん性の予測は現実に活動しているわけです。そして、発がん機構の基礎的研究の一層の発展と共に、発がん予測技術は更に発展し、より正確なものとなってゆくでしょう。

2

化学物質が開発されてから、広く実用化されるまでの期間が近年、急速に短縮したということを御話ししましたが、この問題について少しくわしくしらべてみましょう。このことは化学物質というより、より広汎に、新技術ということにとらえ、新技術が開発されてから実用化される迄の期間を歴史的にみてみましょう (Corley, 1954)。

フランスのニコラス・アッパートは食べ物を熱処理し、熔接密封すれば保存することができるということを偶然発見し、これを 1810 年に公表し、フランス政府から表彰されました。しかし、この発見が缶詰食品の利用を通じて広く大衆に役立つようになったのは 75 年後であります。DDT は 1874 年スイスの化学者ツアイドラーによって始めて合成されましたが、1940 年、ミュラーによってその評価が確立されるまでには 66 年の歳月が経過しているのです。フレミングがアオカビが抗生物質をつくるのを見つけ、これをペニシリンと名付けたのは 1929 年で、ペニシリンが治療薬として開発されたのは 12 年後の 1941 年にフロレインとチェインによってであり、第二次大戦で始めて重要な役割を果たしたのであります。

このように、曾て多くの人々は、新技術が発見されて普及するまでには数十年を要するものと考えていました。しかし、その後、この期間は急速に短縮するようになってまいります。例えば、ナイロンはカローザスによって 1934 年に始めて作られましたが、6 年後の 1940 年迄には既に市場にあらわれているのであります。或いはまた、ユニオンカーバイド社がブタジェン製造法を開発したのは 1940 年ですが、3 年後の 1943 年には合成ゴム原料の 77% がこの方法で作られているのであります。

そして、現在では、交通機関、通信機関のおどろくべき発達と、新技術、新製品の開発、市場の獲得をめぐってのはげしい企業間競争により、開発された新技術、新製品はあつという間に全国的にまた世界的に普及するのであります。このことは、現在、メカトロニクスと呼ばれるもろもろの新技術が、いかに速やかに普及しつつあるか、皆様よく御承知のとおりであります。昔のように新技術、新物質の一般への普及のおそい時は、初めのうちはばく露労働者も少ないので、それらが有害な場合、早く健康障害を発見し、対策を研究し、爾後の障害拡大を防止することもできましたが、現在では事情は全く異なっているということでもあります。即ち、またたくまに極めて広汎に普及した新技術、新物質が有害性をもつときは、多数の労働者に一斉に健康障害の発生する可能性があるのです。

合成樹脂の使用が普及した後の皮膚障害その他の健康障害、農薬の開発と普及による種々の健康障害、キーパンチャーの頸肩腕症候群、チェーンソーによるレイノー現象等の発生の歴史は、まざまざとこのことを示していると思います。これらの中で、最も大きな社会問題となったチェーンソーについて考えてみましょう。チェーンソーは、戦後、ヨーロッパおよび米国から我が国に導入され、昭和 30 年頃から国内で開発された機種も加わって、その数は急速に増加してゆき、昭和 40 年頃からチェーンソー作業者に振動障害が出現し始め、間もなく大量の患者発生をみるに至ったのであります。即ち、チェーンソーの伐木、造材性が極めてすぐれているため、急速に普及してゆき、ある期間を経過してから障害の多発をみるようになったのであります。チェーンソーが始めて使用された時には、おそらくそうした障害の発生は予想されなかったであろうと思います。一般に人間-機械系による疾患、即ち、作業態様に起因する疾患は、時間の経過と共に徐々に発症します。チェーンソーに対する障害予防の工学的対策をみますと、当初は振動のダンピング、即ち手に伝わる振動を少なくするための防振材料その他について研究が進められました

が画期的な成果は得られませんでした。しかし、最近になって、モンキーのような伐採用ロボットの出現もありますが、日本のあるチェーンソーメーカーの発想は十分興味あるものと思います（稲賀，1982）。即ち、チェーンソーの振動そのものの原点にアタックして、在来の単気筒機関に対して、水平対向2気筒、同時着火機関によって、原動機自体の平衡を改良することにより、振動特性の著しい改良に成功しているわけであります。チェーンソーの導入以来、振動の少ないチェーンソー開発の見通しがついたのは20年以上もたってからであるということは、十分考えなければならない問題であると思います。即ち、産業界にあっては、経済性こそがインセンティブであり、安全性の追求は、障害が重大な社会問題となり、経済性と対立するようになって始めてインセンティブたりうるということを示しているように思います。

3

こうした作業態様に起因する健康障害の予測はどのようにすればよいのであろうか？ 化学物質と異なると、動物実験ができないのであります。従って、現状では、人間の解剖学的、生理学的、心理学的特性の深い科学的理解から予測する以外にはないのであります。ここにある人間工学の問題は、人間-機械系の生産性とか快適性の問題ではなく、新しい人間-機械系によりひきおこされる健康障害予測の問題なのであります。メカトロニックスの時代と宣伝される現在、我々の前には、新しい人間-機械系の問題としてロボットとVDTの問題が登場しているのであります。ロボットは安全の問題もありますが、労働衛生上の問題もかかえているように思います。ロボットはよごれ作業と繰り返し作業を黙ってやるから労働衛生上望ましいということもあるかも知れませんが、多くの生産の場で人とロボットは共存せざるを得ませんから、ロボットの活動する作業場の環境には十分注目する必要があるのではないかと思います。VDTについては米国国立安全衛生研究所の調査を始めとして、外国でも日本でも障害の発生が報告され、本大学でも、私達の研究所でも研究が進められています。

4

以上は有害性の予測を作用因子の側からとらえたものでありますが、有害性の予測は人間の側からも考察する必要があるように思います。というのは、人間は極めて heterogeneous であり、同じ化学物質の同じ量にばく露しても、障害の程度は人により相違するからであります。一般にいわれる個人差の問題であります。少しばかり検討してみましょう。

まず第1は加齢の問題であります。この点については、今世紀における大気汚染問題の端緒となった1952年12月のロンドンの有名なスモッグによる惨禍は十分教訓になりうると思います（坂部，1959）。私は、1958年、大気汚染研究のためロンドンに滞在し、この事件をくわしくしらべることができました。1952年12月5日の朝から8日迄の4日間続いたロンドンの濃霧は市民に恐るべき惨禍をもたらしたのであります。即ち、この12月の最初の3週間の間に、いつもの同じ時期の3週間の死亡者数よりも約4,000人も多い死亡が発生したのであります。ところが、この死亡の80-90%の人々は、慢性の呼吸器および心血管系の疾患をもつ者で、且つ、90%以上は45才以上であり、65才以上の人々が60-70%を占めていたのであります。しかし、大多数の正常で健康なロンドン市民にとっては、この霧は単なる nuisance に過ぎなかつたのであります。日本の厚生省の厚生指標によりますと1980年の調査で、年齢階級別に見た有病率は、1,000人あたりの繰越し件数で、25-34才では43.4であります。45-54才では121.8、55-64才では229.9となっています。即ち、加齢と共にからだの異常のため治療処置を受ける人、床についた人、1日以上、日常の業務を中止した人は45才以上では急激に増加しているのであります。

どれかの臓器に異常のある人は、その臓器の負荷に対する予備能力が小さくなっているため、健康な人なら軽々と耐えられるような負荷に対応することができず、適応の破綻をきたすようになります。こうし

た顕在性、潜在性の異常状態にあるいわゆる *handicapped person* に対しては、それぞれの臓器または系の障害に対してどのような労働負荷が危険であるかをよくしらべて、労働の場におけるこうした人々の危険を予測して健康管理を行わなければならないと考えます。

第2はいわゆるアレルギーの問題であります。産業中毒、職業性皮膚疾患には数多くのアレルギー性のものがあります。こうした人々をアレルゲンから遠ざける必要のあることは言うまでもありません。

第3に有害性の予測に関する人間の側の問題として、近年注目を惹くようになったのは、特定の有害因子に対する発症の個人差の背後にある遺伝的問題であります。即ち、生体が遺伝的にある特定の酵素を欠くとか、或いは酵素活性が異常に低いというような場合でして、こうした例として有名なのが *glucose-6-phosphate dehydrogenase* 活性の遺伝的な障害で (Harris, 1962), 抗マラリア剤である *primaquine* に対する感受性の研究中見つかったものであります。この酵素機能に遺伝的な欠陥をもつ者は黒人に多く、12% もいるとされています。このような人では赤血球膜の抵抗が低下しているため、作業場で溶血をおこし易い有害物質にばく露すれば、他の人々より、はるかに過敏な反応をひきおこすことになります。従って、こうした人々を予防的に見出す必要があるとして、曾て Stokinger はこうした考え方に *preventive toxicology* と名付けたことがあります。曾て、1949年 Pauling 等が *sickle cell anaemia* (鎌状赤血球貧血) でヘモグロビン分子に異常のあることを見つけ分子病 (*molecular disease*) という名前をつけましたが、近年、遺伝子解析が著しく進歩してきていますので、我々は、こうした基礎生化学分野からの遺伝的個体差に関する新しい情報を受け有害性の予測に役立たせなければならぬと思います。

ACGIH の TLV 表の序文の最初には次のように書いてあります、“閾値は、毎日繰り返してばく露しても、殆どの労働者には悪い影響の見られないような、物質の気中濃度と条件を示すものである。然し、個人の感受性には巾広い差異があるので、僅かな%の労働者は、閾値またはそれ以下の濃度の若干の物質により不快を経験するかも知れないし、更により僅かな%の労働者は既存疾患の悪化または、職業性疾患の進展により強い影響をうけるかも知れない”と。

作業場の環境改善に要する経費は一般に、気中濃度を低下さすにつれて指数函数的に上昇します。従って、すべての有害物質に対していかなる労働者にも有害影響のない濃度を設定することは、現実的ではないように思われます。労働者の側からの有害性の予測は、物質および作業態様の有害性の予測と相俟って、車の両輪のごとくでなければならないと思います。

文 献

- Corley, H. M. (1954): *Successful Commercial Chemical Development*. John Wiley & Sons Mc. (化学工業の新製品開発と企業化. 東誠司訳, 日本生産性本部).
- Creech, J. L., Jr. & Johnson, M. N. (1974): Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J. Occup. Med.*, 16: 150-151.
- Harris, B (1962): *Human Biochemical Genetics*. Cambridge Univ. Press.
- 稲賀 恒 (1982): 低振動・低騒音チェーンソーの研究開発. 日本労働衛生工学会第22回学会講演抄録集. pp. 19-23.
- Mc Cann, J. & Ames, B. N. (1976): A simple method for detecting environmental carcinogens as mutagens. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 271: 5-13.
- 坂部弘之 (1959): 英国における大気汚染問題, (その1)(その2). 公衆衛生, 23: 353-363, 439-451.
- 坂部弘之 (1974): ILO 第59回総会, 職業がんに関する国際文書の採択に関連して. 日本医事新報, No. 2637: 94-98.
- Wagner J. C. (1965): Epidemiology of diffuse mesothelial tumors: evidence of an association from studies in South Africa and the United Kingdom. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 132: 575-578.

I. 発癌の促進と抑制

高 橋 道 人

国立衛生試験所病理部

発癌物質が作用して細胞が癌化し、明らかな癌と認定できるようになるまでに、いくつかの段階があり、それらの過程に前後して数多くの内的因子や外的因子が関与して、促進的あるいは抑制的に作用することが指摘されている。

発癌の促進には、2つ以上の物質が同時期に作用する場合と、時期を異にして作用する場合がある。またそれら2つ以上の物質が、いずれも発癌剤である場合や、一方が非発癌剤の場合がある。

多種発癌剤が共同促進効果を示す際、相加効果、相乗効果、加算効果などと呼ばれ、発癌剤が同一の標的性を示すのが特徴である。例えば、肝における3'-meDABと2-FAA、DENと2-FAA、DL-ethionineと2-FAAなどがあり、腎におけるDMNと塩基性錯酸鉛などである。

非発癌剤によって促進効果を示す場合は、その物質によって、標的臓器に病的状態が形成されたり、生理的機能の変化や、細胞の分化、増殖に関与するように働く場合に見られる。肝発癌ではCCl₄、肝切除によって、腎では傷害腎によって、胃ではヨードアセトアミド潰瘍によって発癌が促進される。また、ホルモンの影響や、卵巣摘除による促進もある。プロスタグランディンやgrowth factorなどの作用も促進的に働く。

発癌の抑制には、いろいろな作用機序のものがある。第1に発癌剤との拮抗抑制を示すもので、発癌物質と類似する抑制物質が、標的細胞のDNAや蛋白などとの反応の際に拮抗的に作用するため、発癌剤の作用が細胞内で阻止されるためと説明されている。例えばマウス皮膚発癌においては、DBAに対して β - β' -dichlorodiethyl sulfideなどが、BPに対して4-NQOが、Urethaneに対してbutyl carbamateが拮抗的に作用し抑制する。

発癌剤の中には生体内で種々の薬物代謝酵素により活性化され、発癌性を現わすものが多くあるが、一方ではこれらの発癌性を不活性化してしまうような酵素の誘導によって、発癌が抑制されることがある。この現象は最初Richardsonが3'-meDABによるラットの肝癌発生に際し、他の発癌剤3-MCの同時投与によって、肝癌の発生が抑制される事実を見出したが、その後このような抑制物質が、肺や乳腺などの発癌に際しても見出された。

フェノール系抗酸化剤(BHA, BHTなど)やエトキシキンなどによって、マウスの肺腫瘍や、前胃、肝、皮膚、乳腺、大腸の腫瘍が抑制される。抗酸化剤が発癌剤の反応基と反応し、捕捉してしまうため活性体を失活させる作用や発癌剤の代謝に関与する酵素系を修飾し活性体の生成を阻止する作用が考えられている。

その他、硫黄を含む化合物や、インドール類やクマリン類・ラクトン類などの抑制効果が報告されている。DMBA誘発のラット乳腺腫瘍、マウス前胃腫瘍や肺腫瘍、BPによるマウス前胃腫瘍を用いての、これらによる抑制が知られているが、発癌抑制の機構は明らかでない。しかし、いずれもあぶらな科の野菜(芽キャベツ、カリフラワー、ブロッコリなど)に含まれており、ビタミン類と同様の機序の抑制効果が想像される。

ビタミン類の中で発癌抑制物質として知られているものに、ビタミンA(レチノイド、カロチノイド)があり、皮膚、肺、乳腺、結腸、膀胱の癌について抑制すると言われる。ビタミンC(アスコルビン酸)やビタミンE(α -トコフェロール)はニトロサミンの生成を阻止する。

セレン塩を始めとして、亜鉛、銅、ニッケル、カドミウム、プラチナ、ゲルマニウム、マグネシウム、コバルト、アルミニウム、バナジウムによる抑制の報告がある。

その他の抑制として、発癌物質の暴露後に主にそのプロモーションの段階に作用して、発癌を抑制的に導くものがいくつかあり、Actinomycin D や、種々のプロテアーゼ阻害剤、ステロイドホルモン、非ステロイドホルモンなどのほか、サイクリック AMP や、免疫効果を高めるインターフェロンの産生が抑制的に働くとされる。

発癌には種々雑多な要因が関与し、促進的あるいは抑制的に作用するが、発癌のどの段階で作用するかにより、同一物質が促進的にも抑制的にも作用する。このような発癌に対する修飾因子の研究は、十分なものでなく、今後の研究の発展が望まれると共に、人間の癌の発生を考える際、人間の癌は単一な因子の作用で発癌するとは稀であると思われ、極めて重要な研究課題であろう。

シンポジウム： 現代における癌研究の進歩

Ⅱ．放射線医療の変遷

— 映像診断の進歩による —

松 浦 啓 一

九州大学医学部放射線科学教室

1895 年 W. C. Roentgen が X 線を発見したが、これを渴望していたかの如く医学的利用が始まった。日本でも 1896 年既に東大理科大学で X 線実験が始まり、その 3 年後には東大医科大学にレントゲン装置が設置されている。キュリー夫妻がラヂウム、ポロニウムを発見したのが 1898 年であるが、この記念すべき二大発見に次ぐものとしてあげられるのが 1972 年の CT の医学利用装置の完成である。

X 線の発見はすばらしい速度で医学に浸透していったが、以来 75 年余の間に成し遂げた放射線科学的診断方法のあり方は最近 10 年間で新しく塗りかえられようとしている。

第二次大戦によって日本の科学研究は凍結状況を余儀なくされたが、特に我々の分野では高いエネルギー放射線の利用による核医学 (NM) 人工放射性同位元素 (RI) の進歩から大きく立ち遅れることになった。戦後その遅れを取り戻す努力が続けられたが、あくまでも 1 つの制限下においてであった。この間欧米の臨床放射線科学は放射線診断と放射線治療の 2 つの department に分かれ、NM と共に発展を続けた。しかし X 線診断の分野においては装置の改良、附属機器の開発は着実に進展したが基本的な技術の改革はなく、放射線障害の防止を含む微細診断への努力が続けられたに止まっていた。そこに ME (medical electronics) の進歩がもたらした CT が突然の如く登場してきたのである。そして更に CT に刺激されたかの如く超音波診断 (US) が加わってきた。

従来の X 線撮影 (単純、断層などの特殊撮影、および造影診断法) と NM に CT、および US が加わり、画像診断という言葉のもとに花開き、それぞれが自己の有利性を誇示するに到ったのである。日本の現状は新しい医療機器が開発されると、その利用効果が明確に定められないまま医療の中に浸透して行く傾向がある。放射線科学的診断に携わる者は、これらが持つ問題点を整理しながら正しい方向づけをすることを念頭において日常診断を行うことが肝要である。

そこで最近の画像診断の変遷と問題点ということで、主要臓器の CT 診断を中心として述べることにした。

まず肝をあげねばならない。NM と血管造影 (AG) がその主力であったが CT が強力な武器として加わった。CT はあくまでも断層撮影である。したがって数スライスを撮影する必要がある。そこで、造影剤を使用する contrast enhancement (CE と略す) をやるべきか、単純撮影でよいかということがまず問題となる。それは所要時間と共に造影剤による副作用も無視できないからである。しかしこの間に関しては結論は出ていない。両者を行ってすら証明できない肝癌が存在するからである。各種肝疾患を混在させたサンプルについての診断確率度を検討した結果 (文部省科学研究による)、腫瘍の有無の診断に関しては AG (83%), CT (63%), US (60%), NM (64%) であった。何等の情報も与えず、数枚のフィルムを別々に読影するという診断結果であり、特に US に関しては問題があるということを前提とした結果とはいえ、CT の有利性は証明されていない。最終診断をして貰うことを要求すると何れも 20-30% 低下する。これは画像診断という本質的なものであろう。

胸部への CT の利用としては、び慢性肺疾患に対するヒストグラムによる診断がある。また腫瘍性病変の場合には、その N 因子、P 因子に対する情報を与えることができ、特に縦隔病変の解析には他の検査法にみない利点があると考えられる。

脾の CT では問題点が多い。呼吸性移動が予想外に大きいこと、脾組織と癌組織との間に吸収係数の差が少ないこと、造影剤増強効果が少ないことなどが提起されている。コントラスト分解能向上への努

力、種々の mode の工夫応用などが試みられているにも拘らず、現状では当初期待された程の肺癌発見への寄与が裏切られているというのが現状である。

腎組織は CT 検査が有用であるとされる一般的基準をすべて具備している臓器である。CT の普及によって腎嚢胞が意外に多いことが指摘され、我々の検討でも平均 16%, 70 才以上では 32% という数字があげられている。排泄性尿路造影 (IP), AG との対比検討の結果 IP より遙かに勝り、AG とは略同等の診断効果を示すことが証明された。また腎に関しては CE を行った CT のみで十分であることも解った。

以上、代表的臓器に関して CT を中心に現状の分析結果を示したが、このようにして画像診断効果を検討している間に、血管造影に関しては interventional radiology, 即ち percutaneous transluminal angioplasty, および transcatheter embolization の医学的利用が始まった。腎性高血圧の原因である腎動脈狭窄を拡張したり、癌に対する新しい試みとして栄養血管を閉塞するなど、治療効果を高める努力が続けられている。

更に、最近の進歩として取り上げねばならないものに digital radiography がある。ME (medical electronics または medical engineering) の進歩は我々医師の理解を越えたものがある。新しい方法が既に実用化され、アナログ画像からデジタル画像へ変換すべき時を迎えようとしている。

Digital subtraction angiography (DSA) もその ME によって実用化され、普及の兆しがみえてきた。この DSA には経静脈的に動脈造影を行う intervenous subtraction arteriography と、動脈内にカテーテルを挿入し少量の造影剤で血管を描出する interarterial SVA とがあり、低侵襲性の動脈造影法としての利点と共に血管の形態異常、動脈瘤や血管の閉塞性疾患および血管に富む腫瘍の診断に有用であることが強調されてきているが、その真価は今後に待たねばならない。

次にはこれからの画像診断の中に加わるものとして、サイクロトロンにて生産される短半減期 RI の医学的利用および nuclear magnetic resonance (NMR) がある。

我々としてはこのように多岐に渡る映像情報を前にして放射線診療体制の分析を行うと共に、診療体制のあるべき姿を真剣に考えねばならない。

CT の台数は既に 2,000 台を越え、実質的には世界一の保有量である。このような状況を反映して、九大放射線科で撮影されたフィルム枚数は 1973 年の 35 万枚台が、1979 年には 45 万枚を越えるに到った。これらのフィルムの保管が大変な問題となってきた。フィルムのマイクロ化の時代は過ぎたと考えてよからう。限りなく増大の一途をたどる映像情報は圧縮、整理の上保管され、必要に応じて out put される方法を考える必要がある。その為にはデジタル画像として保管しておく他はない。そして患者個人の情報は個人のものとして必要に応じて編集提示されることが可能でなければ、数多くの情報は利用されることなく埋もれて行く結果となる。

放射線科は先に基礎部門と臨床部門とに分かれ、臨床部門は従来診断、治療、核医学を 3 本の柱として発展させるべく努力してきたがこれをこのまま推進せしめるべきか、一昨年の ICR が打ち出したように Department of Medical Imaging と Department of Radiation Oncology とに二分し、核医学は両者に分け、また新しい imaging は前者に抱合されるという方向に向かって進めるか、日本の体制を国際的視野に立った上で方向づけるべく、決断しなければならない。

Ⅲ．癌の集学治療 一肺・肝・大腸をめぐる一

肺 癌

末 舛 恵 一

国立がんセンター

集学的治療というのは、弱い犬の吠える声である。一匹では敵わないので外科治療、放射線治療、化学療法等寄り合って吠えるのである。良く言えば、毛利元就の三矢の教えということになる。

しかしながら、実績は徐々に、少しずつではあるが得られてきている。第一の成功は、小児のウィルムス腫瘍である。この幼児の癌は手術、放射線、化学療法の併用によって大多数が治癒するようになった。また、小児の急性リンパ性白血病は、化学療法によって寛解に入ってもまもなく再燃するが、注意深く観察するとそれは中枢神経から再燃する。それは中枢神経が癌化学療法に対して血液脳関門によって守られてその中の白血病細胞は生きのこっておりやがて再燃するためであることがわかった。そこで中枢神経照射療法が全身化学療法につけ加えられ、小児の急性白血病の治癒率は非常に良くなった。その他骨肉腫、絨毛上皮癌について集学的治療の顕著な成功がみられる。

さて、肺癌における集学的治療はどうか。肺癌の手術に放射線治療や、化学療法や免疫療法等を併用して、その成績を向上させる試みがなされてきた。手術前に照射をする、手術後に照射を加える、術前に化学療法を加える、術後に化学療法を加える、術前から術後にかけて免疫賦活剤を与える、いずれの方法も手術単独に比べて優れた成績をうるができなかった。このことは我々の試みのみならず、諸外国の成績をみても、少なくとも肺癌では、このような併用療法は併用効果をあげていないと思われる。その原因としては肺癌の特有の生物学的な悪性度と、現在までに用いられてきた化学療法剤や照射線源、照射技術が効果を目にみえる程加算する力がなかったことによるわけである。

肺癌に対する化学療法、放射線治療は各々今どの程度の実力をもつようになっているか。

化学療法は、いわゆる、小細胞性未分化癌に対しては50%をこえる局所効果率（癌が小さくなる）を示し、我々を勇気づけるものがある。しかし、その他の組織型に対しては局所有効性からみても極めて微力である。延命効果の点からみると、小細胞未分化癌では治療を受けたものの50%が死亡（生存）する期間は、我々の成績で約1年でありなお不満足であるが、外科的な切除を行っても、1年以上生存するのはせいぜい10-20%程度なので、更に化学療法の研究を続けることは意義が大きい。小細胞性未分化癌以外でも延命効果は期待されているが、外科治療と比肩する所にはいたらない。

放射線治療は、時に肺機能の不良例や手術拒否の例でⅠ期、Ⅱ期というような比較的早期の肺癌について外科にかわって局所治療を加えることがある。国立がんセンターにおける放射線治療の成績は、Ⅰ期の肺癌52例中に16例の5年以上生存例をえており、5年生存率は31%である。しかし、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期では、5年生存率は各々2%、1%、0.5%で不良である。全身療法としての化学療法の進歩発展についてそれとの集学的治療がより高い成績を上げるであろう。この意味で特記すべきは先述の肺の小細胞性未分化癌の治療結果についてである。ここでは7例の5年以上生存者をみとめている。その5年生存は極めて低いものの、この悪性度の高い癌の、切除不能例で5年生存者をこれだけえたことは集学的治療に多くの期待をもたせるものである。

肺癌は、このような集学的治療によって今すぐある種の小児の悪性腫瘍にみられるような赫々たる戦果をあげることは仲々困難である。しかしながらベッドサイドにおける沈着な、精緻な観察、そこから生れる経験の集積や、生き生きとした発想は、日々の診療に生かされ、長い年月のうちに集学の成果となるにちがいない。ちなみに国立がんセンターの外科を中心とした肺癌の治療成績は前期では、5年生存率22%、

中期では 28%, 後期では 35% であり, 診断も外科も化学療法も放射線治療も皆が心をひとつにして, 我田引水でなく治癒田引水を心掛けた集学の結果である。

肝 癌

長谷川 博

国立がんセンター

———— (欠) ————

大 腸 癌

小 山 靖 夫

国立がんセンター

大腸癌は, 比較的治り易い癌とされている。大ざっぱに言って, 診断された大腸癌の半数は治癒に導くことができる。この治癒をもたらす手段の主力は, 外科的切除である。放射線治療はこれに次ぐ力を持っており, 比較的早期の癌を, 放射線単独で治療し, 約 70% の 5 年生存率を得たという報告がある。これらに対し化学療法は, 単独で大腸癌を治癒せしめるには至っていない。しかし化学療法剤が, 大腸癌に一定の抗腫瘍効果を示すことも周知の事実である。

1. 対象と方法

1) 遠隔臓器転移を持つ大腸癌, 2) 直腸癌の骨盤壁再発, 3) 再発の危険性が極めて高い過進展大腸癌などを対象として, 外科的切除を中心においた集学的治療を行っている。病態に応じて, 放射線治療, 強化化学療法, 或いは温熱療法などが, 外科療法の前後に計画的, 段階的に設定される。放射線治療は, 小線源による after loading 法, または電子線による術中照射, 或いは外照射と加温療法を組み合わせたものである。また, 強化化学療法は, 5-FU または Tegafur の持続静脈内投与を, 手術療法の前, 中, 後に 7 日 - 2 週間継続すると共に, Mitomycin C 10 mg/body/W bolus i.v. 投与を 3 - 5 週間行う。更に Tegafur を主体とした経口的化学療法を長期に行う。

2. 成 績

(1) 肝転移の治療

肝転移は, 大腸癌に対する初回手術時に, 約 13% (137 例/1111 例) の症例に認められる他, 再発の 25% は肝に発生する。これに対し, 化学療法単独でも或程度の効果が認められるが, その持続は一時的で, 終局的には生存率の向上に結びつかない。しかし, 転移巣の切除を行ったもののなかに, 長期生存例が得られておることに意を強くし (2 年以上生存 6/16, 5 年以上生存 3), 肝転移の早期発見と積極的な肝転移の切除を行っている。早期発見は, 血清 CEA 値の追跡に超音波診断が加わったことが, ここ数年来の進歩と言える。手術適応も肝外科の進歩と相まって, 孤在性転移から多発性転移の切除まで広がって来ている。とにかく, できるだけ切除をして, 強化化学療法を行うという方針である。

(2) 肺転移の治療

従来肺転移の外科的切除は、孤在性転移限られていたが、その遠隔成績は意外と良好で、累積5年生存率は50%に達する。これらの症例は、原発巣治療後再発までの期間が比較的長い(70%は2年以上)ものが多い。しかし現在私共は、再発癌或いは進行癌に対し、切除可能な状態にある病巣は可能な限り切除する、という一般方針を以て治療に望むことにしており、肺転移の切除適応も拡大されて来ている。つまり、多発性転移の切除、複数回の開胸術、原発巣との同時性切除などである。術後は、肝転移と同じく強化化学療法を行う。

(3) 直腸癌局所再発の治療

膀胱、内性器に再発した場合や、肛門機能温存術後の断端再発は、骨盤内臓全摘術や、直腸切断術によって再度の根治的治療が可能な場合が少なくない。しかし、これら症例の予後は必ずしも楽観できるものではない。即ち、3年前にまとめた成績では、局所再発16例中13例に再手術、うち7例が根治的切除、そのうち非担癌生存は3例という成績で、これは、再発に対する外科的切除単独の効果とその限界を示すものである。そこで現在は、小線源による after loading 照射、電子線による術中(開創)照射、或いは、高周波による加温療法を外科的切除に併用し、更に、強化化学療法を追加するなど、局所の病態に応じ、個々の症例について集学的検討を行ったうえで治療計画を決定するという方針にしている。現在までに外科的切除後の after loading 法5例、同じく切除後の開創照射2例、また加温療法は、切除後3例、切除前に1例を夫々に行い、経過を観察している。1カ月、4カ月および10カ月後に3例が死亡したが、他の8例は4カ月-3年3カ月を経過して生存中である。

再発、乃至は過進展した大腸癌に対する以上のような治療の試みが、大腸癌全体の治癒率の向上に貢献しうるかどうかを、ここ数年の間に評価したいと考えている。