

胃 癌 — そ の 後

渡 辺 敦 光

広島大学原医研予防腫瘍研究分野

Gastric Cancer

Hiromitsu WATANABE

Division of Cancer Research,

Research Institute for Radiation Biology and Medicine,

Hiroshima University,

Kasumi 1-2-3, Minami-ku, Hiroshima, 734, Japan.

はじめに

以前に本誌に胃癌の事を書きましたが¹⁾、何時書いたかを調べましたら20年前だったのには一寸びっくりしました。この事は筆者が胃癌の研究を初めて20年以上過ぎた事を意味します。私たちも少しずつ研究を進めていますが一般的にはあまり研究の進展はありません。その原因の一つには日本人の胃癌が減少し、大腸癌が増加しているために、大腸癌の方に研究者の大部分が向くために、胃癌の研究者が減少した事があげられます。とはいえ1991年の本誌に胃癌と食塩との関係を²⁾、又昨年は細菌感染について述べました³⁾。最近私たちの研究室にある浪人生が訪ねてきて、父が胃癌で亡くなったので本人は胃癌の治療の出来る医者になりたいとの事でした。今までの研究の現状を説明し、未だ本当の原因が分かっていない事をお話しました。胃癌が少なくなったとはいえ、まだ日本人の胃癌の発生率は世界第一位ですので彼女の質問に答えられなかった問題点を含め今回は述べたいと思います。

胃癌の疫学的調査

胃癌は1878—1882年頃では男性の胃癌の推定罹患率は10万人当たり約600人、女性は約

350人、それが次第に減少し、1985年では男性79.4人、女性43.1人と減少しています。別の集計では⁴⁾1983—1987年では男性ではもっと減少して40.8人、女性19.0人になっています。同じ年度のコスタリカでは、男性は46人、女性22.5人で日本を抜き第一位となりました。胃癌の多いチリーでは日本より僅かに少なく男性は35.3人、女性は14.7人となっています。ちなみにこの年度のアメリカ合衆国では最も少なく白人では男性5.0人、女性2.2人と記載されています。この様にどの国でも平均的に胃癌は男性に多く、女性に少ないのですが閉経後の女性は増加します。やはり1983—1987年の資料より年齢別分布を見てみますと、20—24歳での胃癌の発生は10万人当たり男性0.5人、女性0.8人、25—29歳では男性2.0人、女性3.0人、30—34歳では男性4.4人、女性6.9人、35—39歳では男性8.8人、女性11.1人と、女性の胃癌が男性に比べて発症率の高い年齢があります。この若年層でのいわゆる性比の逆転現象が胃癌発生の本態論に関わる現象であると考えられています。

一寸専門的になりますが胃癌の肉眼的分類と組織学的分類を述べておきます。隆起病変を示すものをポールマンI型、中心部が潰瘍化し周辺堤防上に盛り上がっていて周囲の堤

防隆起が潰瘍化の全体を取り巻きその境界が明瞭なものをⅡ型、周辺の一部に浸潤層を見るものをⅢ型、広範囲なびまん性の浸潤硬化が強く、明瞭な境界を作らずびまん性に浸潤し、間質結合織と強い増殖を伴って硬く肥厚を示す型Ⅳ型と肉眼的に分類しています。更に病理組織学的に胃の組織に良く似ている高分化腺癌と、あまり胃の組織に似ていない低分化腺癌とその中間の形態を示す中分化腺癌に分類されます。又印環細胞癌といって細胞の中にムチンを沢山持ち細胞の核が端の方に押しやられ、色々な場所に転移する悪性の胃癌があります。更に未分化型の胃癌に分類されています。

又話を元に戻しますがボールマンⅣ型の発生率は女性では全体の42.6%と男性の23.6%と比較して2倍近くも高く、特に女性の29歳までの年齢層で64.7%、30歳代で59.4%、40歳代で50.6%と著しく高くなっています。組織学的検索では印環細胞癌が大部分です。この印環細胞癌は男性よりも女性の若年者の方が多い事が報告されています。

妊娠と胃癌

妊娠に合併した胃癌はあまり多くありませんが報告されています。妊娠と胃癌とが関係しているなんて一寸びっくりなさるのではと思います。妊娠と胃癌が合併した場合吐き気等の症状が妊娠によるのか癌に由来するのか判断が困難ですので診断が遅れ悲劇的な結果に終わる場合が多い様です。妊娠・分娩と癌との関係では何れも進行癌で非切除になる場合が多いようです。妊娠分娩が癌の発生進展を促進するという考え方や無関係という研究や、反対に抑制するという考え方がありますが、大阪成人病センターの調査では⁵⁾妊娠歴の無い人では肉眼型や癌の進行度では男性とほぼ同じですが妊娠分娩の2年未満に胃癌手術を受けた人に進行度の高いものが多く、低分化の胃癌が多いことを述べています。すな

わち34歳以下の胃癌のうち男性は2.5%、女性は男性の約3倍の7.4%で男性は早期癌が多く、女性はボールマンⅣ型の進行癌が男性の約2倍でした。女性の分娩歴を調査しますと分娩から手術までの期間が短い程ボールマンⅣ型が高率でした。妊娠経験のない女性は肉眼型並びに進行度は男性とほぼ同率でした。又東北大学の調査⁶⁾では胃癌の増殖は分娩後あるいは妊娠後半期における人工流産・早産後に急速に進む様ですが、妊娠そのものは特に腫瘍増殖を促進する傾向は認められなかったと述べています。この様に妊娠・分娩が若年女性胃癌進行に何らかの影響を与えている様です。

そこで大阪成人病センターの古河等⁷⁾はラットを用いて、いつも出てきますN-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) という胃癌を起こす発癌物質を雌雄のラットに与えますと雄の方が雌に比べて多く胃癌が生じました。雌の場合の発癌率は非常に少ないのですが人の未分化型と異なり高分化型が生じました。そこで雌ラットにMNNGを投与終了の後妊娠、分娩並びに哺乳を行いました。その結果妊娠をしていない雌では胃癌の発生は認められませんでした。しかし、妊娠、分娩を行った雌ラットでは発癌を促進しました。哺乳によって発癌がやや抑制され、妊娠の中断は発癌に対してほとんど影響をあたえませんでした。妊娠中の胃は糜爛を抑制しますが分娩すると再び糜爛は増加しました。そこでこの著者らは妊娠・分娩により胃癌の増加は、ホルモン環境の変化が原因と考えています。

性ホルモンの面から妊娠を眺めて見ますと妊娠中はエストジオールとプロゲステロンが非常に高値を示し、分娩しますとすみやかに低値になりますのでプロゲステロンは妊娠の持続に関係のあるホルモンです。哺乳させると今度はプロラクチンが増加します。

そこで私達もラットを用いMNNGを投与し、乳汁を出すプロラクチンが出るような処理を

行いましたが、胃癌の発生率には影響ありませんでしたし胃粘膜の丈にも変化は認められませんでした。以前にも述べましたが胃癌の煽り役としてのプロモーター作用を持つ物質は胃粘膜、特に幽門腺粘膜の丈を高くします。この事からもプロラクチンは胃癌の増殖には関係ない様です。この私たちの結果は古河等の結果と異なりますが出産後プロラクチン以外のホルモンが関与している可能性があるのではと思われます。

次にラットに睪丸摘出を行い女性化し、MNINGを投与しました。この場合去勢を行っていない動物では胃癌発生率は41%ですが、去勢を行いますとその発生率は約半分の22%に低下しました。この結果は古河等の結果と一致します。この様な去勢を行ったラットに男性ホルモンであるアンドロゲンを投与しましたが発生率には増加はありませんでした。しかし胃癌の大きさは去勢群に比べて約5倍大きくなりました。性ホルモンのバランスが急激に変わると人の場合胃癌の発生が促進される事を前述しましたが、そのような実験をこの系で行って見ました。アンドロゲンとプロゲステロンを交互に投与しましたが、胃癌の発生率は去勢を行った雄と同じ程度でした。胃癌の大きさは去勢ラットに比べて約2倍の大きさとなりました。驚くべき事はプロゲステロン単独投与群では正常な雄の胃癌の発生率まで回復したことです。さらに正常雄と比較し約30倍の大きさの胃癌が発生し胃粘膜の丈も高くなりました。この結果は妊娠に必要なプロゲステロンが胃の粘膜の増殖に関与していると思われます。残念ながら出来上がった癌は人の場合と異なり低分化型ではなく高分化型の胃癌でした。雄はMNNGに対して感受性が高いために雄を去勢するという実験を行いました。雌ではどうなるかは大変興味を持たれますが、今後そのような実験を進めたいと思っています。

性ホルモンではありませんが成長を助ける

成長ホルモンがあります。私たちは成長ホルモンのみを分泌する特殊な移植系を持っています。これは脳下垂体腫瘍から分離され、試験管内でも或いは動物に移植してもこのホルモンは腫瘍から分泌されます。雄ラットにN-methyl-N-nitrosourea (MNU) これも胃癌を起こす発癌物質ですが、胃癌のみならず脊髄、腎臓、甲状腺等いろんな所に癌を作る大変危険な発癌物質です。ある研究者は発癌物質を餌に混ぜて投与していたそうですが、この投与方法は実験者にとって大変危険です。これも有る研究者から聞いた話ですが、動物に餌でサッカリンを与える実験をしていた時、動物飼育室に入ると直ちに甘みを感じたそうです。この事は動物が食べた餌の屑が空気中を漂っていることを示しています。たまたまサッカリンでしたから実験者に影響は有りませんでしたでしたがこれが発癌物質だったら……後は御想像におまかせします。この様な事から私たちは発癌物質を投与する時には必ず静脈に注射するか、筋肉注射か、又は飲み水として与えます。話を元に戻しますがMNUを飲み水で4カ月与えその後成長ホルモンを分泌する腫瘍を移植します。胸腺リンパ腫や、脊髄腫瘍が出てきますがこの様な腫瘍では成長ホルモンの影響は有りませんでした。胃癌は成長ホルモンを与えた群に早く出現しました。

いずれにしても妊娠と悪性腫瘍が合併する頻度は、1,000 妊娠に1例と滅多にありません。その滅多にない症例ですが、妊娠により胃癌のみならず子宮頸癌、卵巣癌、白血病等も増加するという報告もあります。外国の報告では大腸癌も増加するとされています。大江健三郎は「おおくの場合人は望んで妊娠する。女性の肉体というオルガニズムが、そのための構造体として作られているのである。ところが妊娠によって、肉体は大きい危機にさらされる。妊娠した女性の肉体が、妊娠された胎児を育て、出産にみちびくのであるが、

当の女性自身、妊娠の全体を、自分の意志のままにコントロールしうるのではない。」(新しい文学のために、岩波新書、1988)。とにかく妊娠は女性にとって大変な事の様ですし、現に本当に大変な事だと認識しました。

印環細胞癌

若い女性の胃癌は印環細胞癌が多い事を述べました。この癌を実験的に誘発しようと色々な試みが行われています。一部は動物実験⁸⁾を書いた時に述べましたので、重複すると思いますがお許し下さい。犬にMNNGを投与しますとしばしば印環細胞癌が生じます。MNNG投与と幽門形成術を行ったり、N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG)と消化管ホルモンのガストリン投与を行いますと犬に印環細胞癌が生じます。この場合ENNG終了後ガストリンを6カ月間皮下投与しますとその内の3頭中1頭に印環細胞癌が生じました。ENNGを短期間投与しますと12病巣のうち11病巣が印環細胞癌で、6-9カ月の長期投与では17病巣の内僅か1病巣と印環細胞癌が減少するという報告もあります。この研究者達はENNGの短期投与が印環細胞癌誘発に有効であると考えているようですがその原因は不明です。

私達の研究所では犬に白血病を作ろうと思いいラットでは白血病を起こす物質のN-nitrosobutylurea (NBU)を餌に混ぜて与えました。しかし白血病は出来ず25頭中6頭の犬に胃に印環細胞癌が生じました。その犬の標本を丁寧に観察しましたところ、たった1個の腺窩が癌化している像を見出し報告しました。私たちと同じ様な病変をENNGを与えたビーグル犬で京都府立医科大学の研究グループが見出してあります。たった1個の腺管から印環細胞癌は出現しますがその発癌物質は不明です。でも犬はこの様に比較的印環細胞癌が誘発されやすいようです。しかしながら最近動物愛護の見知から犬を使った実験では発表の

段階で、犬を虐待していないとか、散歩をさせるところがあるとか等について動物実験を正しく行っていると言う書類をつけて論文を編集局に送らなければなりませんので、私たちの動物舎では残念ながら規格に達しませんので今は犬の実験を行っておりません。

名古屋市立大学のグループはラットにMNNGと高濃度の食塩投与で18例中僅か2例に、色々な界面活性剤併用投与を行いますとMNNG単独群よりも多く低分化腺癌が生じる事を報告しています。又、広大医学部のグループはMNNG投与を行いながらガストリン投与を行いますとIV型で印環細胞癌が、又、セレトニン投与でも生じました。その作用機序は酸の分泌がMNNGの発癌作用を高めたのではないかと考えられていますがその原因についても不明です。

マウスは今までモデルがありませんでしたが、私達はカタラーゼの少ないマウスでX線照射で初めて印環細胞癌が生じる事を見出した事を以前に述べました。そこでこのマウスを用いて次の様な実験を進めました。カタラーゼ活性が少ないために過酸化水素水を飲料水として投与しましたが印環細胞癌は増加しませんでした。更にラットの高分化型胃癌のプロモーターである10%食塩を与えても印環細胞癌は増加しませんでした。この実験から高分化型の胃癌と低分化型の胃癌とは発生機序が異なると考えています。この実験では発癌処理後何時から印環細胞癌が出現したかを調べてみますと人の場合と異なり照射後300日を過ぎませんと出現しませんでした。いつも登場する立松正衛先生はBALBと言う系統のマウスを用いMNUで印環細胞癌の誘発に成功しましたので先生の許可を得て私たちはこの動物にX線を照射しました。やはりX線で誘発した時と同様に300日を過ぎた頃からBALBマウス雄に13%の印環細胞癌が発生しました。低カタラーゼマウスの親株であるC₃H雄の胃部にも照射しましたがこの場合も

高分化型胃癌は出現しましたが低分化型は誘発されませんでした。この様にたまたま低カタラーゼマウスを用いたので印環細胞癌が由来しましたが、今までICRとかCF₁とかいうマウスの系統を使用していましたので目的とする印環細胞癌は誘発されませんでした。この様な結果から実験の成功や失敗はいかにマウスの系統を選択するかにかかっています。

次に低カタラーゼマウスにラットで胃腫瘍を誘発する量のMNUを経口的に飲水に混ぜて投与しましても胃癌はあまり誘発されず雄では皮下の肉腫が、雌では副腎や卵巣、子宮、腎臓といった所に腫瘍が発生しました。そこでMNUを0.5 mg/0.5 ml/匹/週を胃チューブを使用し10回強制投与し行いました。MNU投与を開始して122日目に前胃の扁平上皮癌が生じました。雄では21/26(81%)の動物に、雌では32/34(94%)に扁平上皮癌が生じ、その癌は肝臓とか横隔膜とか腹腔内に転移しました。そのために動物は弱って死亡したり、死にそうになりましたので屠殺しました。腺胃を病理学的に観察しますと雄に52%に雌で35%に腫瘍が生じましたが印環細胞癌は雄の3例に出現したに過ぎませんでした。この印環細胞癌もMNU投与開始後300日を過ぎていました。

次にマウスを用いてMNNGに対する胃癌誘発の研究がありませんので、低カタラーゼマウスを用いてMNNG100ppmを飲料水として6カ月間投与しましたが投与を終わりかけた5.5カ月頃から動物は貧血となり死亡し、MNNG投与開始後8カ月で動物は全て死亡しましたので胃を観察しましたが前胃にも腺胃にも全く変化は認められませんでした。やはりMNNGはマウスに胃癌を誘発するのは困難だと言うことが判明しました。

この様に色々和努力は行っていますが人に似た印環細胞癌の誘発はなかなか困難です。どの様な工夫が必要なのかが実験的に分かると、今度はいかに予防をするかも分かっ

てくるのではと考えていますが何が本当の原因なのでしょう？

胃癌の原因

昨年硝酸、亜硝酸並びにN-ニトロソ化合物の人の健康への影響と言う題で364もの文献を持つ総説⁹⁾が出ましたのでこの総説を少し説明します。

結論から言いますと胃癌の一番大きな原因は硝酸、亜硝酸並びに2級アミンとで生体内もしくは生体外で発癌物質であるニトロソ化合物が出来ると言う事ですがこの事はすでに20年前から考えられていた事です。¹⁾

日本食を亜硝酸で処理しますと発癌物質であるニトロサミンが合成される事が報告されています。中国で魚で作ったソースの中に亜硝酸と反応して直接突然変異を起こす物質が合成されるとの事です。保存剤として魚に亜硝酸を用いますと料理後魚の中にニトロサミンが形成されます。植物の成長に亜硝酸を用いると発癌性のニトロサミンが出来るこのことです。

亜硝酸塩の大部分は食物や飲み水から摂取されます。主に植物の中に多く含まれています。特に貯蔵の間に増加するようです。熱で乾燥させる事でも亜硝酸は生じるという報告もあります。又、細菌の働きで亜硝酸となります。硝酸を還元する細菌も人で証明されています。食物や飲み水に含まれている硝酸塩は唾液中の細菌の働きで亜硝酸が生じます。一日をとうして硝酸塩や亜硝酸塩の濃度が異なるようです。

硝酸が多く含まれている井戸水を多く取るイタリア人やコロンビア人は胃癌の発生率が高い事が知られています。低レベルの硝酸を含んでいる硬水を飲んでいる人は胃癌の発生率は低いと言う報告があります。尿中の硝酸濃度は胃癌の多い場所で高く一方胃癌の発生率の低い所では排泄量が低い様です。ビタミンC、Eや亜鉛を与える事で尿中のニトロソ

アミンの量が減少しますので、これらが発癌物質を分解していると考えられています。以前にお話しました食塩²⁾は胃癌のプロモータですが、炭水化物、澱粉、パスタ、豆、トウモロコシ等も胃癌発生に関係があるとの事ですが何故そうなるかは分かっていません。ジャガイモ、パスタ、豆、ナッツ等を多く取る人は経済的に貧しい人が多く、この様な人は新鮮な野菜や果物が値段が高くて食べられない事を胃癌の多い理由の一つに挙げています。

N-ニトロソ化合物は胃内の酸分泌が減少した状態で細菌の触媒作用で生じます。二級アミンに正常人の唾液を加えますとニトロアミンが生じます。胃の中に入った唾液は酸性に傾きますが、それはニトロソアミンを増加させます。人の唾液や胃の中に存在するチオシアネートはN-ニトロソ化合物形成の間触媒として働きます。このチオシアネートは非喫煙者より喫煙者の方が3-4倍高い様です。この様な事が喫煙者の胃癌のリスクファクターとなっている様に思えます。

このニトロソ化は前駆体の量、pH値、阻害する物質の量により異なります。一部は前述しましたがビタミンA、アスコルビン酸(ビタミンC)、ビタミンE、ある種のフェノリック硫酸化合物はN-ニトロソ化合物の形成を阻害します。一方タバコは増加します。

胃内のpH値が中性側になりますと大量の亜硝酸が作られます。胃内のpH値が上昇しますと胃内の細菌や硝酸を還元する細菌が増加します。例えば無酸症の人には胃内の細菌や亜硝酸が増加します。一方尿中や胃内のN-ニトロソ化合物は酸性側になりますと減少します。胃内のpH値が中性になることで患者の胃に病変が生じます。この様に胃内の亜硝酸や硝酸濃度が高いと胃粘膜の障害も強く胃癌の発生率も高いのですが、一方その濃度が低いと胃癌も少ない様です。

いずれにしても亜硝酸と2級アミンとが生体内もしくは生体外で反応し、ニト

ロソ化合物が出来る事はほぼ正しい様です。この化合物が胃の粘膜と反応し、粘膜の保護膜が壊れ、pHが上昇し、硝酸還元細菌が増加し、亜硝酸の濃度が増します。その結果としてN-ニトロソ化合物が生じ、癌化につながると考えられています。昨年お話しましたヘリコバクター³⁾と言う細菌感染は日本人では2歳から14歳頃までは大変低いのですがその後急速に増加し30歳頃では75%の人に感染している様です。この細菌感染でアンモニアが出て、胃の表層に障害を与え胃炎が生じます。このステップを第一と考えられています。次に慢性胃炎が生じ胃内のpH値が中性となり胃内細菌が増加し、亜硝酸と2級アミンの働きで突然変異を生じるようなニトロソ化合物が生じます。この化合物は胃炎が来ていますのでDNA合成を行って増殖をしている細胞の中に入りDNAに傷をつけます。多分一番多くの方向に分化する能力を持つ幹細胞と反応すると思います。傷の付けられた幹細胞は数回分裂し、遺伝子の傷は固定されます。この状態では細胞自体はあまり動かずに静かに時を待っていると思います。そこに高濃度の食塩等が来ますと胃粘膜を障害しますので、周りの細胞が再生のための分裂を起こします。この様な細胞は成長因子等を出していると思いますが、成長因子等が直接に働くか他の因子が間接的に働き、眠っていた癌細胞も一緒に分裂を始めます。正常な組織ではある程度大まかな修復を行い、後に正確な修復を行います。その結果細胞分裂は止まります。しかし癌細胞は細胞分裂を続けます。その結果癌細胞は押さえが効かずどんどん増殖する様になるのではと考えられます。又、別の考え方ですと正常な細胞はある時期が来たら死にますし、死の運命を命令され死へと進む(アポトーシス)細胞も存在します。正常細胞プログラムされた死への命令が絶えず行われていますが癌細胞では死なない細胞も増えて来るのではないかと思います。

すべてを書き終え太川先生に発送しようとした時、1994年12月14日の朝日新聞に「ピロリ菌、胃がん犯人」に困惑という新聞記事を見つけました。IARCがヘリコバクター・ピロリが胃癌の原因の一つであると結論した事です。それも「明らかに発がん性がある」という最も厳しい評価をしたと報じられています。日本の研究者はこの考えにあまり賛成はしていない様です。昔胃癌の原因は寄生虫であると言ってノーベル賞を受賞した学者がいましたが、後で彼の説は誤りだったと言うことになりました事を思い出しました。多分このヘリコバクターもその様な事になるかもしれませんが本当だったと言う事になるかもしれません。原因の一つには間違いない様ですが、本文で述べている様な働きをしていると考えていますが、細菌自身がアンモニアを出し胃内のpHがアルカリになりますとこの菌はいなくなりますし、腸上皮化生や胃癌の胃からは見出されていませんので本当は胃癌に直接関係があるかどうかは不明です。実験的にラットやマウスへの感染は未だ成功していませんので実験的な研究が待たれます。がんセンターが行っている除菌により胃癌が減少すれば話も面白くなると思いますが、胃癌の潜伏期は約30年ですのでこれくらい待たなければ白黒がはっきりしませんのでこの問題が解決するまで時間がかかりそうです。

おわりに

筆者が原医研に就職し、月日の経つのは早いもので21年にもなりました。胃癌の話を書

いたとき「自然界から胃癌を発生させる物質の全貌がわかるかもしれない」と述べました。しかしながらまだなにも分かっていないのが現状です。やっとプロモータの一つが高濃度の食塩である事が分かりました。いつも考えている事ですがこの胃癌を起こす物質が判明しますと日本人の昔の食事からそれを除いてやる事でほかの癌発生が以前の日本人は大変低かったため癌予防に対し良い食事になると思われます。胃癌の一番少ない沖縄や岩手と一番多い秋田の食事の比較、又高僧といわれている人は長寿ですのでこの人達の食事を調べて見ればその原因は分かるかもしれません。21世紀まであと6年、胃癌を起こす発癌物質並びに発生機構が分かると良いのですが。

参考文献

- 1) 渡辺敦光：筑豊博物，19，1-4，1974.
- 2) 渡辺敦光：筑豊博物，36，2-8，1991.
- 3) 渡辺敦光：筑豊博物，38，2-9，1993.
- 4) Aoki, K. et al (Ed) : Death Rate for Malignant Neoplasms for Selected Sites by Sex and Five-Year Age Group in 33 Countries. UICC, 1992.
- 5) 古河洋他：日消外会誌，17，857-861，1984.
- 6) 山形敬一他：癌の臨床，16，574-584，1970.
- 7) 古河洋他：癌と化学療法16，3691-3695，1989.
- 8) 渡辺敦光：筑豊博物，37，2-8，1992.
- 9) Bruning, C.S. and Kaneene, J.B. : Human Toxcol, 35, 521-538, 1993.