

連 載

がん予防学雑話 (33)
慢性細菌性感染とがん

青木 國雄

前回は細菌性感染とがんの関連、とくに肺結核患者に肺がんのリスクが高いという、これまでの通説とは逆の結果を示す疫学研究を紹介した。その根拠を明示しようとして、数字の多い論文調の記述となってしまうと、一般の読者にはご迷惑をおかけしたのではないかと申し訳なく思っている。この結果は長く等閑視されてきたけれども、真実であるとする、がん予防対策ばかりでなく、日常臨床にも重要だからである。臨床面では、肺がんを肺結核と誤診する例とか、逆に、肺結核を肺がんとして診断し、不要な外科手術を適応とする例があることを、時たま耳にしている。臨床医にとって見れば、少し前まで、肺結核と肺がんは **antagonist** で、2つが共存することはないと教育されていた背景もあるが、患者にとっては重大なことである。最近はやや両者の合併やその関連の論議が盛んになってきている。胸部外科専門の宮下脩博士（結核予防会）は、肺結核と肺がんについての内外の研究論文を展望し、肺結核と肺がんは今まで言われてきたように、相反する関係ではなく、近縁のものである。肺がんが増加している今日、日常臨床では、肺結核と肺がんをいつも同時に考えながら診療してゆくことが必要であると警告されている（1996年）。それでも、論旨の重点は、両者の因果関係よりも、臨床上の鑑別診断においておられる。もっと因果の証拠がないと、考えられたかもしれない。肺がんは致命的な病であり、肺結核は伝染病であり、いずれも早期に診断し対応することが不可決であり、予防という観点から見ると、対策が大きく変わるので、この因果関係の解明は緊急と考えたからである。それで、個々ではその後得られた肺結核と肺がんの関連の知見を追加し、また他の慢性細菌性感染症とがんの関係を紹介し、因果関係の実態をお知らせし判断を仰ぎたいと望んでいる。感染症はウイルス、細菌感染、さらに寄生虫感染も含まれており、慢性感染状態の意義は、発ガンにとって、かなりの立場にあると思うからである。

肺結核とがんの合併はまれであったか。

結核が蔓延している時代では、慢性の結核患者はほとんどが癌年齢に達せず
に結核で死亡し、臨床医が、がんの合併を診療することは稀であったのは事実
である。しかし臨床的には見逃されていた点も指摘せねばならない。1910
年から1930年という、結核死亡が高率で、がん死亡が低い我が国でも、結
核死剖検例では50歳以下でも20%を越すがん(全部位)の合併があり、50歳
以上ではさらに高かった。がん死亡剖検例でも同様結核の合併はまれではな
かった。当時でも、結核とがんは Rokitansky の唱えるような antagonist な関係
にはなかったわけである。剖検例は死亡例のごく一部であるが、数千の剖検例
での解析であったので、実態を反映したものと考えている。一方、今世紀後半、
半世紀の病因別死亡率の動向を見ると、どの国も結核死亡が減少するにつれて、
肺がん死亡が増加している。結核患者中の肺がん合併は、肺がんが早く増加し
始めた先進国でまず観察され、かなり遅れて途上国で見られるようになる。わ
が国では1980年以降、臨床医による肺結核、肺がん合併例の報告が全国的
に増加しているので20年以上の遅れがあった。したがって早くこの実態をよ
り明らかにして対策を急ぐべきと思っている。肺結核と肺がん合併は偶然では
なさそうであると考え、その原因について、欧州ではいろいろ研究がなされて
いる。例えば刺激説に基づき、外因との関連ばかりでなく、結核病巣の成分の
発ガン性、特に乾酪巣に多いコレステロールの作用を検討しており、また癒痕
がんの臨床病理学的研究から両者関連の特性が検討された。いずれも納得でき
る成果が得られず、合併例がそれほど多くないこともあり、研究はいつの間
にか下火になっていた。結核菌の発ガン性についての研究はなく、薬剤、特に、
発ガン性のある INH との関連が調査されたが、人間集団では関連が認められな
かった。一方、古い研究であるが、結核とがんに通ずる体質があるのではない
かという仮説が1902年以来、英国ででている。その根拠は、半世紀に亘
る、死因別死亡率の地域別、出生年代、死因別死亡率を分析した統計学者が、
結核死亡の減少はがん死亡の特異的な増加に取って代わられている。両者をあ
わせるといつもほぼ一定である、他のいかなる死因の組み合わせもこうした関
係にない。つまり、がん死亡は結核死亡の後継者ではないかという素因仮説で
ある。魅力的な考えでもあり、その後半世紀にわたり、繰り返し、統計学的検

討がつづけられ、この仮説を支持する結論が出ていた。素因には先天的と後天的があり、その区別は難しく、生物学的証拠はまったくなく、殆どの医師は無関心であった。この学説も現代の分子生物学的研究により、その意義の正邪が解明されるかもしれない。

結核発ガン説についての生物学的証拠としては、前回のべたように、結核菌の細胞膜成分、cord factor から分離した Treharose-6 monomycolate などが強い tumor promoter 作用を示すとか、炎症に関連し誘導、産生される TNF- α 等の cytokines が、endogenous tumor promoter とわかって、結核性炎症からの発がんはあり得ることが証拠づけられた。しかし、もっと多くの裏付ける証拠がほしいところである。

この TNF- α については、すでに結核研究者によりいろいろな研究がなされていたことを筆者は最近見つけることが出来た。研究の結論は、これら cytokines は結核菌に対する内的な防御反応因子であり、また腫瘍を壊死させる作用もあって、やはり防御機転の一つとして研究されつづけてきた。また、一部の cytokines は、体細胞などの脂質と反応して、栄養障害の原因となり、結核性悪液質の原因であることを明らかにしている。栄養障害が進展すると、逆に TNF- α 、INF- γ などの cytokines の産生は低下することも報告されている。堀口らは TNF- α や IL-1 は蛋白代謝と関連し、栄養障害と関連するとしており、それ以前に、三上らは肺結核患者では血漿アミノ酸の構成の変化があり、結核の進展につれて内臓蛋白の質的な変化、栄養障害との関連を認めていた。つまり、結核菌や結核炎症と関連して、患者の代謝がかわり、栄養障害が起こり、予後と関連することを観察していた。こうした機序を発ガンと関連させて継続研究が行われていれば、もう少し早くこの問題に注目が集まったかもしれない。

前田の感染、free radicals 発がん学説

前回少しふれたが、熊本大学 前田浩教授の学説についても若干補足したい。これはウイルスや細菌などの炎症に伴い、活性酸素、free radicals, NO やその誘導体が大量に産生され、それらは強い酸化力を持ち、周りのものを酸化、活性化する。これらのラジカルや活性化された酸化物は病原体を殺したり、抑制するのが主な役割であるが、過剰に産生されたものは、正常細胞のタンパク質や核酸を化学的に傷害するという副反応があることを明らかにした。細胞の

核酸はグアニンがニトロ化されたり、ヒドロキシル化、又脱アミノ化され、また DNA/RNA 鎖が切断され、しばしば突然変異をおこす。つまり、過剰に産生された抗炎症物質は、腫瘍の面からみると、**tumor initiation, promotion, progression** の作用があるという予想外の発見をしたのである。特に、活性化された脂質からの過酸化物は、ラジカルよりも半減期が長いので、長時間、細胞を傷害することは問題である。活性酸素、NO とか **peroxynitrite** などのラジカルは素早く体脂肪などを酸化し、**lipid hydroperoxide(LOOH)**をつくり、これが **Hem** の存在下で活性化されて、**LOO⁻**となると、細胞傷害に働く。こうして体脂肪が異化されると、個体全体の代謝系にかなりの影響を及ぼし、栄養障害という重大な結果を引き起こす。

一方、前田らは、こうした過酸化物は、抗酸化作用のある薬剤や飲食物で十分抑制できることを、各種の野菜の実験で示している。炎症抑制の予防の方途もあることを示したのである。前田らのこの一連の研究は極めて实际的であり、藤木らの **TNF- α** の研究とともに、筆者は高く評価している。

さらに前田らは、活性酸素やラジカルの発がん機序における位置を示す仮説を提示している。放射線発がんは、障害された場所で活性酸素、**free radicals** などが産生され、それらが細胞を傷害して突然変異がおこり、発ガンにつながる。これは早くからわかっていた。前述したように、炎症発ガンも同じ機序であり、さらに化学発ガンの機序を検討し、ここでも局所で、活性酸素、**free radicals** が産生され、それらの反応を通して、細胞に突然変異がおこり、がん化するという同様な機序を証明した。それらを総括し、放射線発ガン、化学発ガン、炎症発ガンは、異なる原因であるが、局所で、活性酸素、**free radicals**、**cytokines** などによる細胞損傷機序は、すべてに共通するので、これが **key determinants** であると考えたのである。これは、当たり前のようであるが、画期的な仮説と筆者は思っている。

現在、感染症をベースとした発ガンは、ウイルスでは、肝がん、子宮頸がん、成人 T 細胞リンパ腫白血病、**EB** ウイルス関連がんなどが周知の事実になっており、さらに種類の増加が見込まれている。そして予防の段階に入っているものもある。慢性細菌性感染症では、注目されるきっかけを作ったのは、ヘリコバクター ピロリ菌感染と胃がんの関連である。胃がんは世界各地で、かなり高頻度に発生しており、この関連は世界的に、また広範な領域で研究され、その因

果関係が明らかになり、WHOでも発ガン性ありと認めるようになった。これが機になって、細菌性感染とがんの関連にも関心が集まるようになったと考えている。腸チフス菌保菌者での胆のうがん多発、肺結核と肺がん、慢性気管支炎などの慢性肺感染症と肺がんなどである。古くから何度も問題にされ、確定出来なかった寄生虫感染（肝吸血吸虫）とがんも、対象になっている。丁度20世紀初頭に論議されていた感染発ガン説が再生したようである。

結核に関連する分子生物学的研究

結核菌の病原性、肺への感染機序についても発ガンと関連する新しい知見が出ている。

結核菌は気道から吸入され、肺胞に入ることができた結核菌はマクロファージに貪食され、そして肺実質に入るとは早くから分かっていた。マクロファージ中の結核菌は、増殖もでき、自由に周辺血管を出入できるし、マクロファージが崩壊すれば菌は周辺に撒布され傷害を広げることが明らかにされた。一方、結核菌は、直接II型Pneumocyteに接着し、細胞内に入りうる。これは結核菌にはHBHA（ヘパリン結合ヘマグルチニン）があり、それで免疫細胞でない一般細胞（Non-professional cells）に接着でき、細胞へ入る（内在化）ことが分かった（Perthe K, Bermudez, LE, Russel, DG, Menozzi FD らによる1990年代の研究）。内在化した菌は活性酸素を産生する。この事実は、マクロファージを介せず、直接、II型Pneumocyte, Fibroblasts, Endothelial cells, Pleural fibrotic bandsなどへ入りうるわけで、この発見も画期的である。こうして内在化した菌は長く潜在出来ることとか、潜在菌は宿主の条件が変われば、その場で急速に増殖し、新しい結核巣をつくるなどのことが報告されている。臨床所見もなく組織学的にも変化が認められない部位で、潜在菌により急に再燃が起こり、その頻度は低くないという。潜在結核菌の存在については、組織学的に無所見の肺、気管支材料について、PCR法により結核菌のDNAを検出して推定することができるようになった。これはHernandez-Pando Rらが結核の蔓延している地域で、実施し報告したもので、結核の感染率が低い地域の住民で、ツ反応陰性者では、健常肺からは結核菌DNAは検出されていない。こうした結核菌の潜在はすでに1927年、Aronson, Opieらが、結核感染者の無所見の肺実質を培養し、結核菌検出に成功したと報告しており、昔から存在が推定され

ていたものである。それを新しく DNA で確認したわけである。

こうした新しい知見を参考にすると、前回のべた肺結核と肺がんの疫学研究で説明が困難であった知見のいくつかを合理的に説明するようである。たとえば、

1. 肺がんの発生の時期、何故結核登録後、短期間に肺がんのリスクが高いのか。

これは、結核と肺がんは偶然の合併とか、誤診とかの疑問を考えるのに良い示唆をあたえてくれる。上記の知見から考えると、中年以上の結核患者は再発により再登録される。再発時は結核菌の増殖が盛んであるので、活性酸素、free radicals や活性化された酸化物、cytokines などが大量産生されるわけで、これらの過剰な成分により細胞が傷害を受ける。中高年であるので、当然すでに、initiated cell や promoted cells が存在しており、そうした細胞がさらに障害を受けて progression、つまり、臨床がんへ移行する可能性はあるわけである。治療などで菌の増殖が低下した患者では、発がんリスクが低下する。その後また再発すれば、5年後、10年後でも肺がんの発生が高くなり、これは結核病巣が不活動性から活動性へ変わった時期にリスクが高くなるデータを裏書する証拠である。治癒者のがんリスクも高くなかった。

2. がん発生部位が既存の結核病巣と離れている理由：

これは2つの病の関連には矛盾したデータとされてきた。しかし既存の病巣やその周辺では、各種細胞の浸潤があり、免疫性物質も多く、繊維化などもすみ、どちらかというところ anerobic な環境であり、そこでは結核菌の増殖は不利と考えざるを得ない。一方、non-profesional cells に潜在する菌は aerobic な環境にあり、増殖の機会が与えられれば、短期間に急速に発育できる。菌の増殖が始まれば、結核の再燃ばかりでなく、過剰な抗炎症性要因により細胞が傷害され、臨床がんに移行するとの推定ができる。この場合肺がんは結核病巣とは異なる部位、しかもそれまで無所見の肺に発生することになる。したがって古い結核病変の近くになくても説明できる訳である。また、がんの発育も aerobic な環境の方が容易であろうと思われる。もっとも、潜在結核菌の増殖やがん発生については、今後具体的に確証する必要がある。

3. 結核患者の肺がん、遠隔転移は少ない理由：

剖検例で、肺がんを合併した活動性肺結核には、がんの遠隔転移が低率という結果があった。この理由は明確ではないが、結核患者では非特異的とはいえ、免疫物質や cytokines の量も多いので、ガン細胞の遠隔転移が抑制されるのかも知れない。他の感染症でもしらべてみたい。

4. 栄養障害と結核死亡、がん発生

結核の末期になると栄養障害が進行し、cytokines, TNF- α , IFN- γ 等の産生も低下する。そして結核死亡に移行する。がん発生はそうした患者群には少ない。栄養はそれほど悪くなく、免疫物質や抗炎症性物質の産生能のある時期に起こる傾向がある。もっともこうした宿主条件と臨床経過についてさらに実際的な検証が必要である。

5. 結核患者の肺がん合併リスクが男子より女子に大きい理由：

エストロゲンと発ガンの関連の報告がいくつかあるが、明確な証拠は出ていない。年齢別がん死亡率を見ると長い間女性は30-54歳という menses のある期間は男性より死亡率が高い事実がある。55歳以上は男性が遙かに高率でしかも加齢とともに強い死亡率の増加傾向がある。肺がん死亡のみでみても、女性はどの年齢も極めて低率であるのに、肺結核では、結核死亡のリスクも肺がん死亡リスクも、男性より女性にかなり高い。この理由も研究せねばならない。

以上、前回記述した疫学研究結果のうち、説明が難しかったデータすべてについて、説得性のある解釈ができるわけではないが、かなりの説明が出来たことは確かと考えている。肺がんの他には、前述したように、悪性リンパ腫とか、結腸がん、肝がんのリスクが高かったが、これもいくらかは説明出来る資料がでている。

結核性膿胸の既往のある患者で、胸膜肥厚部に B-cell リンパ腫の発生が稀でないことを大阪大学青笹教授が発表しておられる。この研究では生物的な知見も検討され、その機序の解明が進んでいる。これについても潜在結核菌の関与が分かれば大きな参考になると思われる。その他泌尿器結核や喉頭結核既往のある患者に、同じ部位にがんのリスクが高いのも当然かもしれない。結核感染

では多臓器のがんと関連するのも特徴である。

このように、炎症を基礎にした発ガン機序の全貌が少しずつ解明されるようになったが、これに遺伝的要因の関与もあるのではないかと疑っている。

他の慢性細菌性感染症でのがんのリスク

1. 腸チフス菌保菌者のがん発生

以前からチフス菌保菌者はチフス流行の感染源になること以外に、保菌者自身ががん死亡のリスクが高いことが指摘されていた。英国の Caygill らは、1964年スコットランドでのチフス流行時登録された患者、保菌者を19年間追跡し、がん死亡状況を観察した。腸チフスを発病し、治癒した患者でのがん死亡リスクは高くなかった。しかし保菌者では、女子で胆嚢がんのリスクは167倍、結腸がんは6倍、男子で膵臓がんが23倍高かった。観察例数はあまり多くないので、リスクは高めに出ている。他のより長期間での、より多数例の観察でも、胆嚢がん発生率は6倍を越す有意に高いリスクであった。発ガン機序は、胆汁から検出されたニトロソ化合物の作用のほか、チフス菌による胆汁代謝の変化とか、代謝物のがん原性物質による作用が推定されている。前田らは、腸チフス菌感染動物で、やはり活性酸素、free radicals, cytokines などと発ガンの関連を確認している。保菌者集団では、多臓器にがんが出現することも原因物質の代謝経路を考えると矛盾してはいない。保菌者でも胆嚢を切除すれば発ガンリスクは低くなるので、菌が無くなればがんのリスクは消失することを示している。きわめて理解しやすい慢性細菌感染とがんの検証例である。

2. ヘリコバクター ピロリ菌感染と胃がん

胃がんの原因としてこのピロリ菌の感染は今や世界中で研究され、検証されている。これについては非常に多くの報告があるので詳細は略したい。筆者らも1984年中国東北地方の田舎で、地域住民の内視鏡検査を実施、高率なピロリ菌感染を見いだしている。栄養の悪い地域であり、住民集団では、40歳前後から胃がんの発生率が急増していた。この場合、胃粘膜の炎症は肥厚性、出血性が多く、日本人がやや高年者で、萎縮性胃炎が大部分であるのとは大きな相違があった。これは生活環境条件により同じピロリ菌感染でも発ガン様態が変化することを示している。なお最近、ピロリ菌には多くのタイプがあり、

がん原性の強い菌株が同定されている。ピロリ菌は動物実験では tumor promoter としての役割が検証されていることはすでに述べたが、前田らは活性酸素や free radicals などにより initiation や tumor promotion があることを、実験的に証明している。ピロリ菌も薬剤で除菌すれば、がんのリスクが低下するので、発ガン予防にすでに利用され始めている。

3. その他の慢性細菌性感染症とがん

慢性気管支炎と肺がんの関連については、肺がんの高率な香港の女性で慢性気管支炎が先行病変ではないかということ富永らが指摘していた。藤木らはタイ国北部でやはり非喫煙の女性に肺がんが高いことを観察し、それが慢性気管支炎と関連していることを確かめた。そして患者や彼女らの居住環境から、病因として *microsporium canis* を検出、分離した。そしてこの菌の cord factor 様成分に tumor promoter 作用があることを明らかにしている。

Clamidia Tracomata と子宮頸部がん

このクラミジアの慢性感染者では、子宮頸部の扁平上皮がんのリスクが高くなっている。

5年以上の感染者に高く、37歳以上で増加するというデータがある。これはパピローマ ウイルスとは独立の発癌要因として確かめられているので、子宮頸がんはいろいろの感染と関係があることを留意すべきであろう。

Hidradenitis supprativa(化膿性汗腺炎)と皮膚がん、その他のがん

この病はアポクリン腺のある皮膚をおかす慢性感染症で癒痕を生ずるのが特徴である。Sweden の Lapins らは、2257例の患者について、約10年間観察したところ、メラノーマのリスクが4.6倍、口腔がん5.5倍、肝臓がん10.0倍と高かった。多臓器に発ガンが観察されている。患者からは Coagulase-negative staphylococcus が検出され、50歳代に多いという。頻度の高い病ではなく、ホルモンや体質要因の関与が考えられている。病原体のがん原性要因の同定と発ガン機序の解明が急がれる。

その他幾つかの慢性炎症と発ガンの関連が報告されているので、非特異性炎症についても研究が必要と考えている。さらに臨床疫学的研究、基礎的な研究が急がれる。

細菌性感染の慢性化について

発ガンリスクの高いのは慢性細菌性感染であり、長期の罹病者である。急性期の患者ではない。炎症が消退するか、除去されればがんリスクはなくなる。つまり慢性感染による生体内部での持続的な刺激が発ガンと関連する特性がある。したがって、細菌性感染の慢性化を予防すれば、がん死亡を減少させることを示している。

急性感染症の慢性化への頻度とか機序はまだあまりよくわかってない。頻度については、腸チフス流行時に保菌者になる割合は、2-3%と報告され、しかも中高年齢に多い。中高年では胆石症や胆嚢炎患者に保菌者が高いので、先行病変など何か疾病素因が関連しているようである。然し男子に低率なので、他の要因もさぐる必要がある。結核感染では、感染者の生涯発病率は約20%と推定されているが、この大部分は治療で治癒し、慢性化するのはいく一部である。発育期に感染したものに難治性結核が多い傾向にある。わが国で戦後、有病数200万人の時期をみると、結核死亡者は2万人余であった。進展した活動性結核はその約3倍と仮定すると、約3%前後になり、腸チフス保菌者に似た数値となる。この割合は、初感染時の対策でかなり変わるものであり、また宿主の条件で変わると考えられる。結核の慢性化は、感染年齢、性、感染菌量、菌の毒力、発病、診断時の病態、治療などとの関連があるが、いずれにせよ実態を明らかにする必要がある。なお少数例の検討であるが、30歳以降感染したのものには再発が低率、つまり慢性化に移行するものが稀であることを付け加えておきたい。

ピロリ菌感染は、我が国では70%とか80%という極めて高率な数値が示されているが、胃がんの生涯罹患率は、過去最高でも約10%であった。発ガンと関連するのは、毒力の強い一部の菌種といわれているので、がんリスクの高い感染菌型の感染頻度はそれほど高くないのかもしれないし、他の要因、特に宿主素因との関連を検討する必要もあり、それは遺伝子との関連で感染しやすい菌種があるとの報告があるからである。

まとめ

さらに検討は必要であるが、慢性細菌性感染症はがんのリスクが高いと判断せざるを得ない結果となった。そうとすれば、原因である感染症の予防に一段と力を入れねばならないわけである。一般的にいつて、感染症全体をみれば、

頻度は極めて高く、人は毎年何回か罹病している。大部分は短期間に治癒するが、ある程度の慢性化は避けられないので、問題があるわけである。2つのあるいはそれ以上の数の疾患の関連であるので、研究は容易ではない。いずれにせよ疫学研究が不可欠であるが、疫学研究には、疾病の登録制度が不可欠で、これなくして、質がよく、効率の高い研究はできない。Privacyとか個人情報重視される時代であるが、研究の趣旨を十分理解して戴き、informed consentを互いに交換の上、協力をお願いせねばならないし、地域住民も患者も将来のため、すすんで研究者に協力し、互いに全力を傾けて問題を解決する姿勢が必要である。行政当局も教育関係者も疫学研究の有用性を繰り返し強調していただき、また必要資料、資材などについて格段の配慮をお願いしたい。研究者は常に懸命の努力をせねばならないが、情報の公開にも努力して誤解を避けなければならない。

炎症の対策として、抗炎症性医薬品のほかに、抗酸化剤や抗酸化作用のある多くの飲食物が研究され、一部は実用化されていることは心強いが、そうしたものの予防効果の評価も、人間集団でさらに十分検討してゆく時代に入ったと思われる。

後記：

がん予防学雑話のおわりにあたって

自らの経験をベースにがん予防にまつわる事項を、エピソード的に載せさせていただいた。しかしこの10年間、がん発生機序と予防は驚くような展開を見せており、オールドボーイの過去の雑話の意義はだんだん乏しくなったので、遅すぎた感があるがここで終わりにさせていただきたい。必要な事項が見つかれば、別の機会に補足したい。

摺筆するにあたり、掲載をお勧めいただいた 故林 文子教授にあらためて深甚の謝意を捧げるとともに、編集担当の佐々木教授のお高配に心から感謝を申し上げる。またお読みいただいた皆様には、誤りなど、ご指摘、ご叱正いただければ幸いである。

(名古屋大学名誉教授・愛知県がんセンター名誉総長)