

連 載

がん予防学雑話（30）
がんの地理的統計的調査

青木 國雄

20世紀初頭、藤浪鑑教授らにより行われたがんの地理的統計的研究は、その内容からいって我が国で最初の大規模な疫学調査であり、1936年まで協力者により継続されたものである。この研究は1960年以降の大部分の疫学者には知られておらず、戦後にこの研究成果は全く評価されていなかったと思っていた。しかし、いくつかの文献では戦後しばらくの間この成果は研究計画に利用されてはいた。現在は全く忘れられており、重要と考えて、ここに藤浪教授らの研究の発展経過について、得られた文献の範囲で紹介する。

20世紀初頭にはすでに我が国に疫学という学問は紹介され、流行病学、疫癘学（森鷗外訳）、とか疫理学という用語があてはめられていた。我が国の疫学の父といわれる野辺地慶三教授は流行病の疫癘と紛らわしいので疫学と命名され、今日に至っている。伝染病の学問として始まったので、慢性病には長く使われなかった。藤浪教授は欧州で行われていた地理的統計研究という用語を用いられたが、内容はそれを越えた疫学研究とあってよいものであった。後に病理学者らにより地理病理学という用語が国際学会で使われるようになった。

19世紀後半の欧州では、伝染病の流行が繰り返され、その流行が環境衛生条件と密接に関連することが推定され、その法則性を見つけ予防対策を考えるため疫学調査がおこなわれていた。1853年のロンドンのコレラ流行時に、患者発生分布地図と水道管の配置から水との関連が指摘され、また、時間的な患者発生地図から感染源として共通井戸を疑い、それを閉鎖して以降の流行を予防したスノーの研究は有名であり、疫学の有用性を確立したといえる。疫学研究は16世紀から記録があり、人口の消長、軍隊とか産業など国力の実態を数量化して示し、政治の基礎資料に使われていた。それが多くの犠牲者を出す伝染病対策に用いられ、医学の領域でも特異的な発展を遂げたのである。やがて原因不明の非伝染性疾患の調査に応用され、原因や発生機序の解明に用いようとする傾向が出てきた。統計学の盛んな英国では、19世紀に入り、がん死

亡と生活居住地の環境、土地の高低、排水、日照、湿潤、乾燥性、地質（洪積層、沖積層など）とか、土壌の成分（鉄、亜鉛、銅などの含量）、水質などとの関連の有無が検討されていた。がん死亡が年々増加していた欧州では何か有効な対策を迫られていたからである。1900年にスイスに国際地理病理学会が創立されており、関心を持たれた藤浪教授はすぐ入会し登録されている。我が国でも脚気やくる病の調査に利用されていたので、明治時代から問題解決の方法として利用されていたことがわかる。

さてがん地理的統計的研究の第一の目的はがんの正確な頻度の測定であった。正確な頻度がなければ、地域差は明らかにならず、発生要因の手がかりも得られない。更に研究とか予防の手段もすすめられないからである。すでに化学物質と癌の関連は強く疑われ、発生機序研究と共に、職場など暴露の強い場所での対策が欧州では始まっていた。一方大部分の臓器の癌は原因不明で予防の手がかりもなかった時代であった。疾病の調査には、まず診断精度が高く、また調査地域間で均質でなければならない。それには各地に共通する分類法が必要である。がんについては早くから国際死因分類が検討され、1899年には国際的に採用されて、多くの国で使われ始めていた。しかし国内でも診断精度に差があるのは避けられず、藤浪も如何にがんの死亡診断精度を高めるかを焦眉の急と考えていた。1908年、最初の発表が共同研究者の半井により学会で発表されたことは前号で述べた。

藤浪はこのパイロット研究の後、内科から彼の病理学教室に研究にきていた鈴木信義に、がんの地理的統計的研究をすすめた。病理学者でなく内科医を選んだのは、内科医の知識と眼で人の集団を総括的にとらえるのがより適切と考えたかもしれない。鈴木は藤浪教授の意をたいし、京都府下の全市町村について、10年間にわたる死亡診断書を許可を得て検討、分類し、地区毎にがん頻度を計算した。臓器別には死亡数の多い約20の部位について分布や特性を調べた。さらに各市町村に出向いて、警察官や役人の助けをかり、各地区の地勢、気候、排水、日照、乾湿とか、産業、職業、所得水準を調べ、また住民一般の食生活、飲酒、喫茶などの傾向を地域単位でまとめ、分析した。京都大学で死亡したがん患者の臨床所見と剖検記録を比較して、がんの部位、転移、合併症、死因との関係を検討した。ついで同様な調査を滋賀県でも試み発表している。これを見ると当時できることは皆この調査に網羅されていることがわかる。

鈴木原著は3編、合計191ページにわたり、京都医学雑誌の1918年、1920年に掲載されている。目次をみると前編では、地理的統計的観察、素因事項に関する統計（人種及び気候、遺伝、性、臓器、年齢、職業、体質）、局所素因に関する統計（子宮癌と生殖作用との関係）、後編では主なる臓器癌腫占居の部位（胃、食管、腸、肝、脾、舌、肺、乳腺、子宮）癌腫の部位と臨床徴候、臨床所見と病理所見の比較、転移、合併症、死因の分析である。これに近江の国（滋賀県）の同様な調査結果が加えられ比較されている。癌の頻度分布は世界各地と比較してその多寡を論じ、また特性の差について考察している。最後に少数ながら肉腫について、明確に区分して検討がなされていた。緒言に、実験腫瘍学は著しく進歩したが、統計的観察はきわめて重要であり、地域で頻度が異なること、その特性や、がん素因の研究も可能であるとしているのは藤浪の考えの反映であろう。

結果として京都の各地区間のがん頻度はかなり差があったが、周辺地域をふくむ広域な地域の癌頻度は、世界各地と比べ、予想したほど低くはなかった。年齢別頻度分布は類似しており、がんの国際的差違は臓器別分布にあることを明らかにした。我が国は胃がんが過半を占め、当時すでに世界最高の頻度であり、ついで肝、腸、食道がんの順で、肺がんは低率だった。女性は胃、子宮癌が多く、乳がんはきわめて低かった。町村別の癌頻度は著しい差が観察されたので、癌死亡高率地区と低率及び中間地区にわけ、高率と低率地区について生活環境要因を比較検討している。職業、労働強度、食習慣、飲酒、風俗、居住条件などである。その結果、飲食習慣では美食を好み、肉食が相対的に多く、飲酒習慣が盛んな町村にがん死亡頻度は高かった。熱い茶粥の習慣のあるところに上部消化管の癌が多く、粗食で獣肉食がすくなく、飲酒の少ない地区では一般に癌死亡は低かった。自然条件では、低地に住み、河川に近く、湿潤で排水の悪い、飲料水の質がよくない地区に癌死亡は高く、高地で乾燥し、排水がよい地域の癌頻度は低いといふかなりの成果を収めている。その他、結腸がんは亜区域別の相対頻度が検討してあり、盲腸、上行結腸という右側に多いのは、現状から見ると興味ある知見である。また子宮がんなど生殖歴の関連を臨床病理学的に検討して、危険要因を検討しているのも注目される。

藤浪教室では、鈴木の後しばらく跡を継ぐ研究者はいなかったが、10年後に、香川県と、奈良県で同様の調査を大学院生に実施させている。死亡統計と地域の環境生活調査に絞っている。

藤浪は香川、奈良県の調査結果をふまえて、1929年、日本病理学会で関西4府県の成績を総括し以下のように述べている。癌の死亡頻度に地域差はあるが、広域で見ると人口10万人対60-90の間である。欧州各地と比べ大差はなく、年齢別分布も類似している。従って日本の癌は少なくなく、また著しい相違があるとはいえない。部位別のがん分布の差は環境要因が異なるからである。遺伝要因を考える上で、がん家族集積をみたが、集積性はあるが、それほど明確ではなく、普通の遺伝病とはいえない。もし遺伝要因があるとしても環境要因のいろいろな影響をうけて成立するものであろう。つまり、素因に環境、生活要因が関与して地域特有のがん感受性を形成するとしている。終わりに、より客観的な証拠を得るにはもっと広域に調査をせねばならぬし、またより完備した方法が必要と述べている。方法論的に不十分と考えておられたようである。これが藤浪最後の公式の場での発言であり、まもなく急逝された。当時すでに林教授などの協力者により、東海地方数県での調査結果がわかっていたが、これらをまとめて総括はされなかった。Originalityを尊重された方であり、また、調査地域が依然限られていて、結論を出すのに尚早とされたのであろう。藤浪は繰り返し、死亡診断書の信頼性に懸念を示されたが、全国的に精度を向上するには時間がかかり、当時の死亡診断書を検討する以外に道は無いと思っていたのかもしれない。もっとも、死亡診断に関連しては、医師の教育状態レベルは年々向上していた。明治中期から帝国大学卒業生は年1000人を越し、私立大学卒業生も年2000人前後になっており、新しい医師国家試験合格者は2万人を越し、全国的に配置されていたので、診断レベルはかなり高く、均質になっていたと思われる。もっとも医療技術が進歩した現在でも、均質な死亡診断書を全国的に得ることは容易ではないので、藤浪の懸念も当然であったろう。

一方、藤浪教授の意図を理解し、この研究の重要性を知り、協力を始めたのは愛知医科大学病理学 林直助教授であった。彼は京大で藤浪教授の下で病理学を学び、藤浪教授の家系肉腫の研究に貢献した一人である。愛知医大ではつつが虫病の研究や地方病に大きな業績を上げていた。多忙ではあったが、林教授は門下生に命じ、愛知県（野村久作）、岐阜県（野村久作、吉田万次）、三重県（横山一角）、静岡県（吉田万次）、山梨県（片田武揚）、富山（杉浦義信）、福井県（津田龍平）、石川県（加藤敏郎、加藤澄夫）、の各全県下で、藤浪、鈴木と同じ方法を用いて地理的統計的調査をさせた。これは当時としても日本で

はユニークなことであったと思われる。鈴木信義は京大から名古屋市にある好生館病院に赴任しており、愛知県を調査した野村久作は研究指導を受けたようで、論文の末尾に謝辞をのせている。さもなければ、同じような調査、報告書は書けなかったと思われる。中部8県の研究は1915年から1936年に及ぶ息の長いもので、石川県、富山県などはスマートながん地図をのせており、驚くほどである。それぞれの結果は200から300ページに及ぶ大論文として公表されている。こうした論文の発表の場は当時としても少なかったようで、林は自ら創刊した病理学紀要にこれらの論文を掲載し公表させていた。1935年、日本病理学会で林が中部8県の調査結果の一部を要約発表しており、ここに紹介する。

故藤浪教授が立案された癌の地理的統計研究はがんの研究上最上のものと考えるので、全く同一の方法で、大正4年から昭和11年まで18年間にわたり中部8県で実施させた。中部8県を総括した悪性腫瘍死亡率は、現住人口10万人対68.7で、総死亡数に対する癌の割合は2.99%である。がん死亡数は28,015、肉腫が894であり、後者は人口10万対2.1で総死亡数の0.092%であった。性別では女子が50.2%で男子より若干多かった。臓器別では、胃がんが癌全体の53.3%であり、性別では男が65.5%、女42.5%、年齢別では41-50歳が14.71%、51-60歳が26.41%、61-70歳が32.72%、71-80歳が18.12%、81歳以上は2.25%であった。その他発生要因については別に論ずるとしている。(林直助 悪性腫瘍の地理的統計(中部日本八ヶ県総合成績報告) 日病会誌 25:742-743 1935)。しかし林教授も1931年退任されており、以降の発言や要約の記録は見つからなかった。ただ門下生の加藤敏郎、加藤澄夫兄弟が、中部圏調査の最後に石川県を担当し報告書を病理学紀要に掲載している。その中で中部8県と京大関係者が実施した4県の結果を比較し、検討している。(病理学紀要 11(3):391-575, 1936, 昭和11年)。ここにがんの発生要因について、主要な知見のみを紹介する。

地理学的生活環境面で共通しているのは、住居が低地にあり、湿潤し、排水が不良な地域区、地質は沖積層や洪積層にがん死亡は高率である。高地、山岳、ジュラ紀層地区は低い。温泉のする地区は高率のところもあるが一定しない。寄生虫との関連は、山梨県は住血吸虫症感染流行地であり、ここに肝がんが高率であり、香川県ではジストマ感染と肝がんとの関連が認められた。しかし、回虫、十二指腸症など一般的に高率な寄生虫症感染との関連はなかったといっ

ている。食生活では、米食中心で大食、暴食の習慣があるところ、飲料水の水質の悪い地区、飲酒の多いところのがん死亡が多く、米麦混合、野菜多食、控えめな生活の地区のがん死亡は少ない。富山県では水質を化学的に検査し、硝酸塩、亜硝酸塩の多い地域のがんが多いと総括している。これは戦後に国際的に認められた知見であり、注目された。癌の部位別分布は地域でかなり異なるが、子宮がんと上記の特殊例をのぞいて特に指摘はされてない。

これらの調査は、当時としては非常によく考えられ計画された研究で、世界的に見ても第一流の研究と思われる。その方向性も優れている。しかし、研究方法及び解析法には問題が少なくなく、労の割合に明確な結果は少なかった。がんの頻度分布については、医学統計学が未熟であり、たとえば地域住民の年齢構成が考慮されておらず、年齢構成が異なる地域間の頻度の比較は正確にはできない。年次推移も、年齢構成が変われば意味は少ない。こうした年齢標準化率は1930年代に提唱され、医学では戦後普及した方法であり、時期尚早であった。世界全体の頻度の比較は1955年瀬木が世界人口を標準人口とするまで、相対的な比較もできなかつたわけである。また統計学的な検定法もこの時代は医学では十分に使われてなかつた。フィッシャーの検定法が病理学にもたらされたのは1928年と聞いている（京大名誉教授、鈴江懐先生談）。藤浪らの地域住民の生活状況の直接的調査も画期的であった。しかし、町、村全体の傾向を定性的に把握したのみであり、これでは発生要因は明確に同定できなかった。職業別がんのリスクも、職業別の基礎人口が不明確であった。戸主の職業別戸数を調べ母数として、相対的な比較がしてあり、諸処に努力が見られるのに感服する。こうした町村単位の定性的調査は、伝染病や寄生虫疾患では有効なことが多かったであろうが、個々人の長期間の生活習慣と関連する癌では、個別で、定量的な調査がより有効である。それは1950年代になり、研究され、利用されるようになった。それでも科学的な証拠とは認められない時代が続いた。現在よくおこなわれる、疫学調査方法の一つ、症例（患者）対照研究はタバコと肺がんについて1930年代後半から欧州で行われていたが、我が国ではほとんど行われてない。戦争の影響で、我が国のがん学者の関心がなかったのか、また、がん学者はより基礎的な科学的、実験的研究に高い評価を与えていたためか、いずれにしても疫学の評価は高くなかつたことは事実である。藤浪教授がもう少し生存しておられれば異なる結果もあつたかもしれない。

藤浪先生亡き後、京大病理学教室は純基礎研究中心と代わり、疫学的研究は中止されたようである。愛知医大では、1931年林教授が学制変更で突然退任を余儀なくされ、前記1936年の石川県の調査を最後に終了した。しかし戦後、林教授の同門研究者が、地理病理学的研究を引継ぎ、1950年代前期まで続けられていた。京大では衛生学教室が、生活関連要因と健康の問題を研究しており、日本及び中国（満州医大）で地域住民の生活調査を実施され戦後に及んでいたが、がんについては三浦運一教授の門下の野瀬善勝教授（山口大学）が戦後胃がんの地理疫学的研究を発表しておられる。しかし衛生学教室と藤浪教授との関係は全く不明である。

1953-55年に戦後初めて厚生科学研究費による癌の疫学調査（研究班長 緒方知三郎、疫学担当 瀬木三雄）が実施された。これは全国の大病院を対照とした患者調査であったが、緒方教授が病理学者であり、多分過去の調査を知っておられたと思われるし、また瀬木三雄教授ががんの疫学的研究に多大の関心を示され、文献を照覧されたこともあり、藤浪、林グループの文献がほとんど引用されている。調査記録をかなり詳しく検討されたようであることは、当時の調査内容からも伺われる。瀬木はこの機会に患者対照研究を実施し、いくつかの癌発生関連要因を発表している。また、これがきっかけで、宮城県で全県のがん患者調査を実施、それをもとに、がん登録事業が開始されている。こうしてみると藤浪、林教授らの研究は戦後の我が国のがん疫学研究開始にかなりの影響を与えたことを意味している。残念ながら、その後これらの研究は疫学者によりほとんど顧みられることなく忘れ去られたことである。がん疫学者が極めて少数だったことも原因している。1975年前後からがんの疫学研究が増加しはじめたが、もし藤浪、林研究が広く紹介されていたならば、研究方向は変化し、もっと効率的であったと考えられる。

新しい研究が次々に出る世ではあるが、最近のように過去の文献をあまり調べない傾向は反省せねばならない。特に疫学は人を対象としており学ぶべきことが多いからである。

（名古屋大学名誉教授・愛知県がんセンター名誉総長）