

標 題：The Epidemiology of Large Bowel Cancer
大腸癌の疫学

著 者： Ernst L. Wynder (ニューヨーク Naylor Dana 研究所 疫学部)

掲 載 誌： Cancer Research 35: 3388-3394 (1975)

要 旨： 疫学研究からの結果が、大腸癌の発症に関連する病因因子としての手がかりを与えた。過剰栄養、特に食事脂肪摂取が、結腸癌の発症率に影響する重要な病因変数とみえる。

疫学者は、化学者と微生物学者が住民群を追跡する手掛りを提供し、実験科学者が動物で試験するための手掛りを提供する。

人間が作り出したこの疾患の予防に貢献するには、多くの分野の調整およびその間の協力が必要である。

はじめに

特定の疾患の原因を解明しようと試みるとき、疫学者が第1に考える方法は単純な論理に関連する。大腸に関していえば、大腸の管内に存在する要因を明らかに考えるけれども、血液によって大腸壁に運ばれる成分を排除できない。

この論拠に基づき、結腸内容物に発癌成分が含まれたという1967年に報告した我々の疫学研究(20)を、我々は疑い始めた。加えて世界中で大腸癌発症率に大きな変動があるので、食事特に食事脂肪などの要因があって、それが直接または間接的に糞および発癌成分の生成に影響すると、我々は疑った。

人口統計学の手掛り

大腸癌が世界およびある国の住民群で明らかに異なる分布をすることから、大きな手掛りが引き出されるであろう。大きな手掛りを一緒にみると、大腸癌の発症に関連する原因要因の発想を我々に提供できるので、以下に要約する。

1. 一般的に経済的に成長した社会は結腸癌の発症率が高いけれども、直腸癌は必ずしも高くない(Chart 1)。直腸に関して多くの人口動態統計が、S状結腸の症状を直腸癌に含めるという誤りを犯している。大腸の末端8cmと定義したとき、直腸癌の原因は結腸癌とS状結腸癌とは異なると思われるので、別々に評価すべきである。

2. 各国の結腸癌と脂肪摂取との間には世界中での相関が存在する(Chart 2)。明らかに、相関は必ずしも因果関係を意味しないけれども、相関がなければ因果関係があり得ないことは明らかである。経済成長と関連する多くの変数と同様な相関を確認できるので、真剣に受止めてもらうには、相関は論理的な根拠を必要とする。

3. 胃癌と結腸癌との間には負の相関が存在する(Chart 3)。この結果から、結腸癌のリスクを高める要因は同時に胃癌を予防する可能性があり、逆も同様であろう。

4. 心筋梗塞と結腸癌との間に正の相関が存在する(Chart 4)。心筋梗塞の主な危険因子(高コレステロール血症、高血圧、喫煙)は良く確認されている(7)。答える必要のある問題は、これらの因子が結腸癌に関連するかどうかである。

5. 米国で1947年と1969年の発症率データを比較すると、結腸癌発症率の緩やかな上昇が示され、直腸癌の低下がみられる(Chart 5)。この結腸癌発症率の上昇が本物で第 段階癌の発見と報告によるものでなければ、同様に上昇する環境要因に基づくと説明できるか？

6. 結腸癌の性別比は一致に近いが、これに対して直腸癌は特に晩年の男性に多い疾患である(Chart 6)。年齢による結腸癌の性別比を検討するなら、60歳前は女性に少し多い傾向であるが、晩年は男性に多くなる。この結果は心筋梗塞での知見と似ていないので、血清コレステロール値低下傾向のある女性ステロイドホルモンがコレステロールの糞中への排泄を多くすると、推測させる。

7. アメリカの黒人の間で、南部の田舎では北部工業都市に住む黒人と比較して違う発症率である(9)。この違いは食事の変動によるものか？

8. 結腸癌の大きな相違がプエルトリコと米国の間に示された(13)(Chart 7)。脂肪とコレステロールの摂取はこの島で米国本土よりもずっと低いので、2つの住民群で特に食事と関連する環境の違いが、癌発症率の違いの原因と説明できるのではないか？

9. コロンビアなどの開発途上国で結腸ポリープの発症率は都市で田舎よりも高く、食事習慣の相違と一致する結果である。

10. デンマークとフィンランドなどの経済的に成長した国の間で、結腸癌と直腸癌の両方の発症率が前者の国で高かった。これを説明できる2国住民間での食事の相違はなにか？

11. 肉の摂取が少ないセブンスデイアドベンティストは、比較的低い結腸癌の発症率が報告されている。

12. 特に関心があるのは、結腸癌など広範囲な癌における日本人とアメリカ人との間の顕著な相違である(18)。この相違は大きいだけでなく、日本の医療施設および人口動態統計は米国と等しいので、この相違は正しいと我々は考える。日本人がアメリカ人の食習慣に適應するように動いている間に結腸癌の発症率が上昇しているので(10)(Chart 8)、日本人での結腸癌の低発症率に影響する遺伝的要因はないと思われる。等しい関心は、食事の欧風化の進展に伴い日本自体で結腸癌が増加していることである(4)。

13. 通常でない病気原因の手掛りは、尿管結腸吻合術の患者は結腸癌の発症リスクが高まったという、所見から提供される(12)。この結果で特に衝撃的なことは、結腸に関するこの吻合術を初期に行った患者は比較的若年でこの部位の癌を発症することである。この関連は他の疾患では報告されていないので、尿自体が発癌剤として作用すると示唆される。この通常でない結果は、結腸の発癌物質で仕事をしている実験科学者が特に関心を持つべきである。

要約すると、結腸癌の人口統計学的分布から由来する多くの手掛りは、大腸の解剖学的部位、入手可能な回想または追跡による疫学データおよび栄養などの一般的な環境データによって、疫学者によって検討され、各住民で解釈されて、疾患の発症率を考える必要がある。

解剖学的な分布

高リスク住民と低リスク住民との間における大腸癌の解剖学的分布の相違は、疫学者にとって興味深い。一般的に低リスク住民群には右側結腸癌の比較的高い発症率があり、この疾患の分布をアメリカ人と日本人で比較すると明らかな事実である(Chart 9)。Correa と Haenszel が(4) S 状結腸 / 盲腸 - 上行部位比を各地の癌登録から得て(Table 1)、この結果を実証した。セブンスデイアドベンティストでの驚くべき低い結腸癌発症率において、25 症例中 16 が右側結腸に癌が生じた(R. L. Phillips と E. L. Wynder、原稿執筆中)。この線に沿って、ハワイへの日本人移民の間で S 状結腸の発症率が増加することは偶然はでない(20)。

我々が先に強調したように、特に大腸末端 8 cm に生じた症状だけを入れたときに、直腸癌の発症率は高リスクと低リスクの住民群の間で差が小さかった。我々が示したように、直腸癌は男性で結腸癌よりも多い；この性別比の違いが、その原因の少なくとも一部は結腸癌の原因と違うという我々の主張を裏付ける。直腸下部に通常糞がないことがこの発症率の違いの原因であるのだろうか？

これに関して、回腸から直腸に糞が通過すると嫌気性と好気性の細菌の比が上昇し S 状結腸部位が最高との Finegold らの結果(6)(Table 2)を、我々は指摘すべきである。嫌気性細菌が何らかの方法で大腸発癌の原因であるという根拠が、示唆される。

過去にさかのぼる研究

1967 年に我々は大規模な過去にさかのぼる研究を大腸癌の患者 761 名へのインタビューに基づいて実施して(20)、高リスクと確認された潰瘍性大腸炎および家族性ポリープ病を除いて、対照と症例との間で有意に異なる環境要因はないとの結論を得た(Table3)。

しかし、関連しない要因の一部である便秘、下剤の使用および排便の回数にかなり興味があった。便秘が大腸癌と関連しない事実、および女性は男性よりずっと便秘が多いが高い発症率でない事実から、通過時間は結腸癌で重要な変数でないと示される。通過時間の延長により結腸内での細菌の作用が低下するとの主張には根拠がないと、我々は提案した。アフリカ人で報告された短い通過時間でも(2)、結腸内容物中の気質が細菌で変換するのに十分な時間があると、我々は信じる。

当時に入手可能な疫学研究データ全ての再検討に基づいて「食事要因、特に脂肪の多量摂取は、大腸癌の原因と関連すると思われる」と我々は結論を出した。

結腸癌の原因と直腸癌の原因には違いがある。病因学的に、S状結腸の癌は直腸癌よりも結腸癌に近い。

Breslow と Enstrom によって(1)、各国のビール飲酒と直腸癌との間の正の相関に基づいてなされた最近の提案は、過去をさかのぼる研究によって確認できなかった。1969年の日本人大腸癌患者による同様な過去をさかのぼる研究で(18)、日本人の食事の欧風化と結腸癌との相関をデータが示唆した。直腸下部の癌では同様な相関を、我々は見つけられなかった。日本における研究で過去をさかのぼる方法によって、特に食事の洋風化に関して、食事摂取における相違と変化が決められる。

しかしこのデータ収集方法は、米国人には適用できないと思われる。米国では国中および各グループ間で、脂肪、炭水化物、タンパク質の摂取量はかなり似ているが、それが由来する構成物は多様化している。このため、この情報は定量的にも定性的にも比較的役立たないと信じたので、アメリカ人で食事歴をとるのを我々は中止した。昨日何を食べたかまたは昨年中に何を食べたかでなく、過去20年間にわたって何を食べたかに、我々が興味を持ったときに、これは特に正しい。意味のある食事歴をとることは不可能であると「革靴疫学者」が最初に認識すべきで、インタビュー技術の改善だけでは克服不可能な限界に直面する。

我々は、1967年に米国で実施した研究で血清コレステロールに関するデータも報告し(20)、1969年の日本の研究でも報告した(18)。どちらの研究でも、血清コレステロールと結腸癌発症リスク上昇との相関を我々は発見できなかった。なおデータは Rose らの追跡研究で確認されている(16)。

従って、心筋梗塞と結腸癌で指摘された相関は血清コレステロール値に基づいて説明できない、そして個々の患者では心筋梗塞と結腸癌との間に相関が観察されない結果からそれは明らかである。しかしこれは、コレステロールを含む食事が共通点である可能性を否定していない。「1症例では食事が血清コレステロール上昇の原因となってアテローム性動脈硬化を引起す」が「別症例ではそれがコレステロールの糞中への排泄を高め、胆汁酸の生成を高めて糞への排泄と代謝を高めることが結腸癌のリスクを高める」と理論化できる。

Selikoff らは(17)、アスベスト作業者は結腸癌の発症リスクが高まったという証拠を示した。このリスク上昇が正しいと証明されると、アスベスト繊維が大腸癌の発症機会を高めるメカニズムを考えることが興味深くなる。「この上昇した発症率はアスベスト繊維の発癌性に関連するか」または「アスベスト繊維が大腸の粘膜内に局部集中して、大腸管内の各種発癌物質が結晶化する点として作用するのか？」この手掛りを疫学および実験学的にさらに探索すべきである。

栄 養

栄養摂取は、結腸癌の発症率に影響する重要な原因変数であると、我々は提案した(19, 20)。Burkitt らは(3)同様な結論に達して、食事の繊維含量が予防因子と作用すると思われると強調した。食事繊維、摂取時間と糞の量などの変化を、彼らは強調した。しかし世界的な規模で判定すると、食品中の繊維含量と結腸癌の発症率との間に相関はない。また精製糖は逆の要因との主張はアルゼンチンでは事実で、結腸癌の発症率が高い所では精製炭水化物の消費が低い(14)。さらに Haenszel らは(8)ハワイ人の研究で、繊維含量が高い豆類の摂取と結腸癌との正の相関を示した。

その一方で、我々は食事脂肪の摂取と結腸癌との間に相関を示した。ハワイにおける Haenszel らの研究も(8)牛肉と結腸癌との相関を示した。牛肉について「発癌性」はないが、我が国住民でカロリーの 42%が脂肪であることに肉が寄与しており(Chart 10)、大腸癌に主として関連するのは食事の脂肪および/またはコレステロールであると、我々は提案する。食事の脂肪含量は通常コレステロール摂取と対応し、(腸内)細菌、特に嫌気性細菌に大きな影響をすると、我々は示す。Hill らによる大規模な代謝疫学研究(11)と Reddy と Wynder による同様な研究(15)が同様な結論に達した。

食事の脂肪は、胆汁酸とコレステロールに関して基質を増加させ、胆汁酸代謝物とコレステロール代謝物の多量生成をもたらす、これらは発癌性を有すると、我々は示す。回答を必要とする疑問は以下である：発癌物質は結腸の管内にあるか、または発癌物質は結腸粘膜で合成されるのか、そして細菌の代謝物が作用するかおよび/または相互作用をするか。

疫学者はこの件に関して、手掛りを提出するだけである。それは、英国の Williams と Hill および我々のグループの Reddy と Mastroraro で例示されるように化学者および細菌学者と一緒に仕事をする代謝疫学者次第である：

(a)低リスクと高リスクの人々における糞の内容物組成の違いを確認し、結腸癌、潰瘍性大腸炎の患者、家族性ポリープ、ポリープの患者と大腸に異常がない人における糞の内容物組成の違いを確認する；(b)大腸疾患の患者および高リスクと低リスクの人々から採取した細菌群が、胆汁酸とコレステロールを分解する能力がどのように違うかを測定する；(c)胆汁酸またはコレステロールの代謝物のような糞の内容物に関して動物実験をすべきと、実験科学者に提案する。

このような異なる学問分野にまたがる取組みから得られた結果を、この会議の後半に発表する。別の方法は、注目に値する方法である糞の pH 低下になどの食事以外の手段によって嫌気性細菌の減少を図る。

予防する手段

疫学の重要な意味は、結腸癌は食事変化によって予防できることである。代謝疫学と実験研究において我々は各種の計画を着手しているけれども、答えるべき問題は「どんな食事勧告を国民に提示すべきであるか」である。全ての事実

を研究するまで待つてから適切な勧告を作成すると、その間に〔予防手段が効能を發揮できるはずの〕価値のある何年もが失われると、予防医学の歴史が繰り返して示している。発症原因が完全に理解されるずっと前に予防手段は成功したと、歴史が十分に示している。勧告または提案を作成するにあたって、リスク/効能問題を考慮する必要がある。

現在のアメリカ人の食事を賢明な食事(Prudent Diet) (Chart 11)と一致するように変えるようにとの提案にリスクはないと思われる。この食事が心臓血管系疾患に対して有する作用に関しては、効能はすでに多いと思われる。心臓血管系疾患の予防に関しこの食事は多くの専門家によって推奨されている。賢明な食事の確立(個人の活動および食品材料の変更の両方)を推奨することで我々は心臓血管系疾患分野の仲間に加わって、デスクワークの人に特に重要なアメリカ人の賢明な食事を我々は持てる。

終 章

癌の原因研究には(癌研究の他の面よりも)異なる学問分野にまたがる取り組みが必要と、この討議および本会議の他のプレゼンテーションから明らかである。疫学者は基本的な手掛りを提示でき;化学者と細菌学者は、ヒトの材料を用いてこの手掛りを探求し;実験動物で仕事をする実験学者は、大腸癌の発癌剤と疑われる多くのものを組合せて試験できる。公衆衛生を志向する科学者は適切な予防提案を作成できる。予防手段が疾患の発症率を減らすのに成功したかを、疫学者が最終的に確認する。

これらの各専門家には限界があるが、良いことには専門家自身の限界だけである。小さな実験動物はヒトと同じ(腸内)細菌を生育できないので、ヒトが作れるコレステロールと胆汁酸の代謝物の多くを作れないという事実を、動物実験学者は気付く必要がある。完成するのに数百万年かかった進化は、数世代で変えられない。小動物で再現できないヒトの生体構造および代謝がある。

他方で、生検系としての結腸壁は大腸発癌物質を試験するのに完全に適しており結果をヒトの疾患に適用できると思われる。

結腸癌の原因の解明にはかなりの努力が必要で我々の研究所が企てているが、国立癌研究所(NCI)の癌原因予防部およびM. D. Anderson 腫瘍研究所の大腸癌タスクフォースの中でよく組織化されている。

我々が報告したように、大腸癌は主に人間が作りだしたと疫学的な証拠が示しているので、かなり予防できる。この問題に対する異なる学問分野にまたがる取り組みが、予防を最終目標とするのに寄与できる。

引用文献

20 報告