

固形癌の疫学

連載 第8回

肺がんのリスクファクター

祖父江友孝*

1. 喫煙

肺がんの発がん要因の中でも、最も影響が大きいものが喫煙である。喫煙による肺がん相対リスク（非喫煙者に比した場合の喫煙者の肺がんリスク）は、扁平上皮がん、小細胞がんでは5~20、腺がんについては1.5~3、肺がん全体では3~5と報告されている¹⁾⁻³⁾。

わが国における喫煙による肺がん相対リスクは、欧米に比べて低い(欧米では、肺がん全体で10程度)。その理由として、喫煙習慣が普及したのが遅い、第2次世界大戦中および戦後にたばこ欠乏期があった、フィルターなし(両切り)たばこの普及期間が短かった、喫煙開始年齢が遅い、食習慣(例えば、低脂肪摂取)など喫煙による影響を減弱する修飾要因が存在する、日本人は遺伝的に感受性が低い、などの可能性が指摘されている⁴⁾⁵⁾。

近年、世界のほとんどの地域で、腺がんの相対的増加傾向が観察されている⁶⁾⁷⁾。その原因としては、喫煙者が減ったこと、低タールフィルター付きたばこ(フィルター付きたばこは深く吸い込みやすく、径の小さい粒子が肺の末梢に到達しやすい、また、腺がんを特異的に発生させる N-nitrosoamine が多い)が普及したこと、禁煙者における肺がんリスク減少度の組織型による違い(禁煙後のリスクの減少傾向は腺がんが遅い)、などが考

えられる⁸⁾。

たばこ煙の中に含まれる代表的な発がん物質である benzo(a)pyrene などの多環芳香族炭化水素は、主として薬物代謝酵素の第1相酵素と第2相酵素による代謝を受けて解毒される。この際、第1相と第2相の間に生成される diol epoxide が化学的に活性が強く、DNA と共有結合を結んで付加体を形成する。第1相酵素と第2相酵素をコードする遺伝子には遺伝的に多型性があり、第1相の酵素活性が高い、あるいは、第2相の酵素活性が低い人は、肺がんリスクが高いと考えられる⁹⁾。第1相酵素としての CYP (cytochrome P - 450) 遺伝子群 (1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2D6, 2E1, 2C9, 2C19, 17, 19など)、および、第2相酵素としての GST (glutathione S-transferase) 遺伝子群には、いくつかの遺伝子多型が存在し、種々の多型の組み合わせにより、肺がんリスクの増加が報告されている。DNA chip などの技術により、多くの遺伝子についての SNP (single nucleotide polymorphism) を短時間に検討することができるようになったため、今後、急速に発展が予想される領域である。

女性の方がたばこに対する感受性が高いとする報告があるが、疫学研究の成績は一貫していない¹⁰⁾。

固形癌 の疫学

2. 職業

石綿、砒素、クロロメチルエーテル、マスタードガス、クロム、ニッケルを扱う工場労働者やウラニウム鉱山坑夫(主としてラドン曝露)に肺がんが多いことが報告されている¹¹⁾。最近、シリカへの職業的曝露に発がん性があるとIARCから報告されたが、リスクの増加は珪肺症を呈した人に限られるとの報告もある¹²⁾。また、ディーゼル排ガスへの職業的曝露(トラックドライバーなど)と肺がんとの関連が議論されている¹³⁾。

3. 食習慣

世界がん研究基金および米国がん研究協会がまとめた「がん予防のための食物・栄養などに関する勧告」¹⁴⁾によると、肺がんに対する確実な予防要因として、野菜・果物の摂取、ほぼ確実な予防要因としてカロチノイド類が挙げられている。また、予防要因の可能性のあるものとして、身体活動、ビタミンC、ビタミンE、セレンウム、リスク要因の可能性のあるものとして、総脂肪、飽和(動物性)脂肪、コレステロール、アルコールが挙げられている。フィンランドおよびアメリカにおける介入研究の成績では、カロチン投与群で逆に肺がんが増加したため、肺がん予防のためのビタミンサプリメント使用は、推奨されていない。しかし、上記介入研究の対象者においても、研究開始時点で野菜・果物摂取の多かったものには肺がんが少なかったことは確認されている。上記のほかに、葉酸、ビタミンA、イソチアネート、インドール、穀類、魚類、コーヒー、緑茶などの摂取と肺がんとの関係が検討されているが、明確な結論は得られていない。

4. 大気汚染

これまでの諸外国での疫学調査では、喫煙の影響を調整しても、都市部における大気汚染により肺がんリスクが1.5倍程度にまで増加することが報告されている¹⁵⁾。肺がんとの関連が高いのは、SO₂やNO₂といった一般に測定される大気汚染指標ではなく、粒径2.5ミクロン以下の浮遊粒子状物質(PM_{2.5})とされ、都市部においては、この多くがディーゼル車排ガスに由来するため、この点に着目した疫学調査を実施する必要がある。

5. 室内空気汚染

1. 環境たばこ煙(受動喫煙)

夫が喫煙者である場合、そうでない場合と比べて非喫煙女性の肺がんリスクが高くなることが報告されて以来、数多くの研究がなされている。通常環境たばこ煙の曝露レベルは1日0.1~0.3本の喫煙量に相当し、肺がん相対リスクは1.2倍程度となる推定される¹⁶⁾。この程度の大きさのリスクは、他の交絡因子(食習慣など)の影響と区別することが難しい、あるいは、肺がんと本人喫煙との関連で観察された量反応関係を低い喫煙量に外挿するのは適切ではない(閾値が存在する)との意見もあるが、多くの公的機関の報告書において、因果関係ありとされている。

2. 調理用油・暖房用燃料

中華料理を調理する際に熱せられた油から発生する蒸気が肺がんのリスク要因となりうるということが、中国女性を中心に報告されている¹⁷⁾。また、室内暖房用の燃料としての石炭の使用が、肺がんのリスク要因として報告されている¹⁸⁾。

3. 室内ラドン

ウラニウム鉱山労働者の追跡調査から、ラドンの職業性曝露は、肺癌リスクを高めることが明らかにされている。一方、一般家庭(特に地下室)において、かなり高濃度のラドンが検出されることが、米国、北欧の一部の地域で明らかにされ、その健康障害が問題にされるようになった。その後、北欧、北米、中国東北部において、室内ラドンを実測した上での症例対照研究が実施され、それらのメタアナリシスの結果、室内ラドン濃度が150Bq/m³のレベルで肺癌相対リスクは1.14と推定された¹⁹⁾。ただし、わが国における室内ラドン濃度は、平均20Bq/m³と欧米と比較して低い。

6. 呼吸器疾患の既往

結核患者の追跡調査、あるいは、肺癌の症例対照研究などから、結核、肺気腫、慢性気管支炎、喘息などの呼吸器疾患の既往が肺癌のリスクを高めることが報告されている²⁰⁾。しかし、必ずしも、疾患の病巣に一致して肺癌が発生するわけではなく、詳細なメカニズムは不明である。また、呼吸機能の低下が、肺癌リスク要因となることが報告されている²¹⁾。

7. まとめ

肺癌罹患のうち、男性では70.4%、女性では26.3%が、本人の喫煙に起因すると推定されている³⁾。したがって、肺癌の1次予防については、喫煙対策を中心に実施すべきことは明白である。加えて、女性については、喫煙以外の他の要因についてもさらに検討する必要がある。

文献

1) Hirayama T : Life-style and mortality, a large-scale

census-based cohort study in Japan, Basel : Karger, 1990

- 2) Akiba S : Analysis of cancer risk related to longitudinal information on smoking habits. *Environment Health Perspect Suppl* **8** : 15-20, 1994
- 3) Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I, et al. Case-control study for lung cancer and cigarette smoking in Osaka, Japan : Comparison with the results from Western Europe. *Jpn J Cancer Res* **85** : 464-473, 1994
- 4) Mizuno S, Akiba S, Hiyayama T : Lung cancer risk comparison among male smokers between the "six-prefecture cohort" in Japan and the British physicians' cohort. *Jpn J Cancer Res* **80** : 1165-1170, 1989
- 5) Wynder EL, Taiol E, Fujit Y : Ecologic study of lung cancer risk factors in the U.S. and Japan, with special reference to smoking and diet. *Jpn J Cancer Res* **83** : 418-423, 1992
- 6) Wingo PA, Ries LA, Giovini GA, et al : Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* **91** : 675-690, 1999
- 7) Sobue T, Ajiki W, Tsukuma H, et al : Trends of lung cancer incidence by histologic type ; a population-based study in Osaka, Japan. *Jpn J Cancer Res* **90** : 6-15, 1999
- 8) Stellman SD, Muscat JE, Hoffmann D, et al : Impact of filter cigarette smoking on lung cancer histology. *Prev Med* **26** : 451-456, 1997
- 9) Bartsch H, Nair U, Risch A, et al : Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* **9** : 3-28, 2000
- 10) Shriver SP, Bourdeau HA, Gubish CT, et al : Sex-Specific Expression of Gastrin-Releasing Peptide Receptor : Relationship to Smoking History and Risk of Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* **92** : 24-33, 2000
- 11) Blot WJ, Fraumeni JF Jr. : Cancers of the lung and pleura. In Schottenfeld D and Fraumeni JF Jr. (eds) : *Cancer Epidemiology and prevention* (second edition). Oxford University Press, New York, pp.637-665, 1996
- 12) Soutar CA, Robertson A, Miller BG, et al : Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica : Factors in scientific judgement. *Ann Occup*

固形癌 の疫学

Hyg **44** : 3-14, 2000

- 13) Lipsett M, Campleman S : Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer : a meta-analysis. *Am J Public Health* **89** :
- 14) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research : Food, nutrition and prevention of cancer : a global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington DC, 1997
- 15) Katsouyanni K, Pershagen G. Ambient air pollution exposure and cancer. *Cancer Causes Control* **8** : 284-291, 1997
- 16) Blot WJ, McLaughlin. Passive smoking and lung cancer risk : What is the story now? *J Natl Cancer Inst* **90** : 1416-1417, 1998
- 17) Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Risk

of developing lung cancer in relation to exposure to fumes from Chinese-style cooking. *Scan J Work Environ Health* **25** : 309-316, 1999

- 18) Wu-Williams AH, Dai XD, Blot W. et al : Lung cancer among women in north-east China. *Br j Cancer* **62** : 982-987, 1990
- 19) Lubin JH, Boice JD Jr. : Lung cancer risk from residential radon : meta-analysis of eight epidemiologic studies. *J Natl Cancer Inst* **89** : 49-57, 1997
- 20) Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol* **149** : 13-20, 1999
- 21) Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al : Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* **144** : 307-311, 1991