

熊本大学医学部附属病院がんセンター 佐々木治一郎

要約

1. がんは現在死亡原因の第1位であるが、その要因は個人の生活習慣に関連する項目が70%を占め、喫煙は第1位の30%を占める。
2. タバコの煙に含まれる複数の化学物質は、遺伝子に結合したり、活性酸素を誘導したりして、直接的・間接的に遺伝子異常を引き起こし、正常細胞をがん化させる。
3. 男性のがんの29%、女性のがんの4%が、喫煙によって起こると推定される。
4. 受動喫煙により肺がんのリスクは20~30%増加する。
5. 禁煙は最も効果的ながん予防法であり、がんの治療時にも有効な補助治療となる。

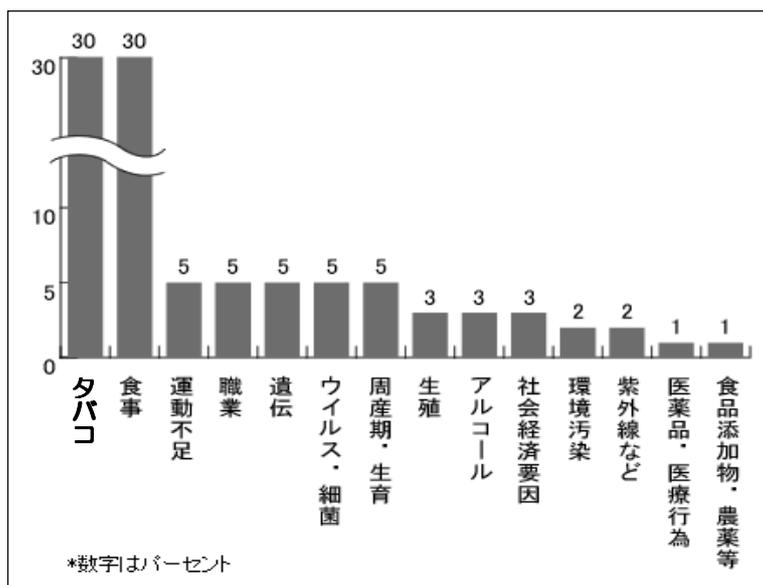
キーワード：がん、DNA付加、フリーラジカル、一次予防・二次予防・三次予防

1. はじめに

科学的にその発がん性が指摘されてきたものに放射線やウイルス感染が挙げられる。これら放射線やウイルスは正常細胞内の遺伝子に異常を引き起こし結果としてがんを生じる。人間はこの科学的事実を受け入れ、例えば原子力発電所から廃棄される放射性物質の処理には厳重な管理規制を行い、発がんウイルスにはワクチン開発をはじめ感染予防のキャンペーンを行ってきた。

1996年米国 Harvard Center for Cancer Prevention がそれまでに報告された科学的根拠をもとに全米でのがんのリスク要因の寄与割合を推計したが、放射線被曝やウイルス感染の発がんに対する影響は軽微であり、実態は喫煙30%、肥満30%、運動不足5%、飲酒3%、と個人の生活習慣に関連する要因

図1. 米国におけるがんの危険寄与割合



Harvard Center for Cancer Prevention: Cause of human cancer. 1996. より

が70%近くを占めていた<sup>1)</sup>。つまり、大部分のがんが環境要因により発症することが示され、喫煙はその中で最大・最強の要因であることが明らかになった(図1)。

しかしながら、発がんメカニズムがわかってきた現在であっても、一部のがんを除いて進行したがんを根治することは不可能であり、その予防が極めて重要である。がんの分子生物学的特徴に基づく新しい治療の進歩が非常にゆっくりで不確実であるのに対して、禁煙という発がん予防戦略は確実にがんによる死亡を減少させている。このことは国の政策として禁煙キャンペーンを行なった英国・米国での肺がん死亡率の減少を見れば明らかである。がんに対する喫煙の負の影響を知り、放射性廃棄物なみの対応を行なうことに今や疑問の余地はない。ここでは、タバコとがんの関係を疫学的側面ばかりでなく分子生物学的側面にも焦点をあて紹介し禁煙のがん予防治療としての重要性を述べる。

## 2. がんという病気

2009年に発表されたがんの疫学調査によれば、2007年度の日本人の死因の第1位はがんであり、その死亡率は明らかに増加している(図2)<sup>2)</sup>。ではいったいがんとはどのような病気であろうか。まだ全てが解明されたわけではないが、基本的には以下の3つに要約できる。

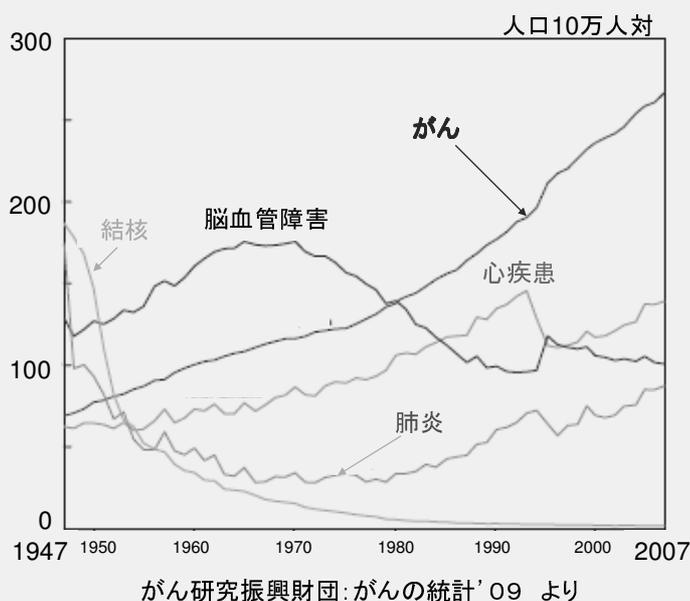
①がんは体の中の細胞の遺伝子が突然変異を起して無秩序に増殖し本部(原発巣)を作り、

②原発巣が手狭になると新たな増殖場所を求めてからだの中に支部(転移巣)を作り、

③周囲の正常な臓器にお構いなしに進出して最終的には死に至らしめる病気である。

転移巣を作る前に病気が見つければ手術で原発巣を体から除去し根治可能であるが、当然周囲の正常な臓器の一部も再発予防の為に除去する必要があり、結果的に体に負担をかける。さらに、転移巣があるような状態で見つかった場合は、抗がん剤などで治療可能であるが多くの場合根治は極めて困難である。

図2. 主要死因別粗死亡率年次推移(1947~2007年)

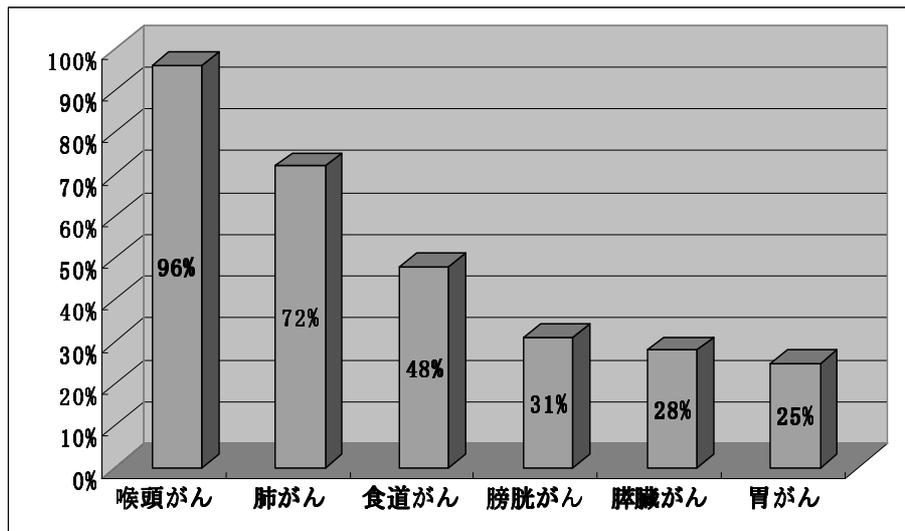


### 3. タバコと発がん

1986年に刊行された国際がん研究機構（IARC）による「タバコ喫煙」のモノグラフは、喫煙は、口腔（写真）、咽頭、喉頭、肺、食道（扁平上皮がん）、膵臓、腎盂、膀胱に対して発がん性があると評価した<sup>3)</sup>。同機構のモノグラフ2004年版では、鼻腔・副鼻腔、食道（腺がん）、胃、肝臓、腎臓、子宮頸部、骨髄性白血病に対しても発がん性があることが追加された<sup>4)</sup>。さらに肺がんに関しては、他人の吸ったタバコの煙を吸入するいわゆる受動喫煙についても発がん性があることが確実とされた。配偶者からの受動喫煙では女性で約20%、男性で約30%、職場での受動喫煙では12~19%の肺がんリスク増加が推計された<sup>4)</sup>。

日本での5つのコホート研究のメタ解析では、非喫煙者に対する喫煙者のがん全体の死亡・罹患のリスクは、男性1.6倍、女性1.3倍、全体で1.5倍と推定された<sup>5)</sup>。このメタ解析結果に他の日本のコホート研究結果も加えて喫煙のがんに対する相対リスクを日本の喫煙/非喫煙割合で推計すると、日本のがんでは男性29%、女性4%の原因が喫煙であると考えられる。

図3. わが国男性の喫煙のがん死亡への寄与危険度



Hirayama T: Life-style and mortality: A large-scale census-based cohort study in Japan.1990. より

図3にて明らかであるように、喫煙のがん死亡への寄与危険度は、がんの種類により差がある。タバコの煙と直接接触する口腔・上気道・下気道での寄与危険度が高くタバコの煙に発がん性があることが容易に推測される。しかしながら、タバコ煙中の発がん物質は全身に吸収され、尿や毛髪からも検出されることから、タバコの煙を吸入することは全身の細胞に発がん物質を供給することとなる。実際、膀胱、肝臓、膵臓、胃など、直接タバコ煙に曝露されない多くの臓器でも、喫煙のがんに対する寄与危険度が25%を超える(図3)<sup>6)</sup>。

では、細胞レベルや遺伝子レベルで喫煙がどのように発がんやがんの進展に寄与してい

るのであろうか？ タバコの煙には約 4000 種以上の化学物質が含まれ、うち 60 種の化合物が動物実験でがんを生じることが証明されている。少なくとも 9 種類の化合物は人間にがんを引き起こす可能性がある」と報告されている。タバコ煙の固形物質の総称であるタール中にはベンゾピレンを代表とする発がん・発がん補助物質が含まれている。タバコ煙の気体物質中にはニトロソアミンをはじめとする発がん物質が同定されている（表 1）<sup>7)</sup>。これらの発がん物質による発がん機序については以下に述べる 2 つの代表的なモデル仮説があり、実際にはこの 2 つの機序にカドミウムなど他の遺伝子障害性物質や未知の要因が複雑に絡み合っががんを発生させることが推測される。

表1. タバコ煙中の発がん物質

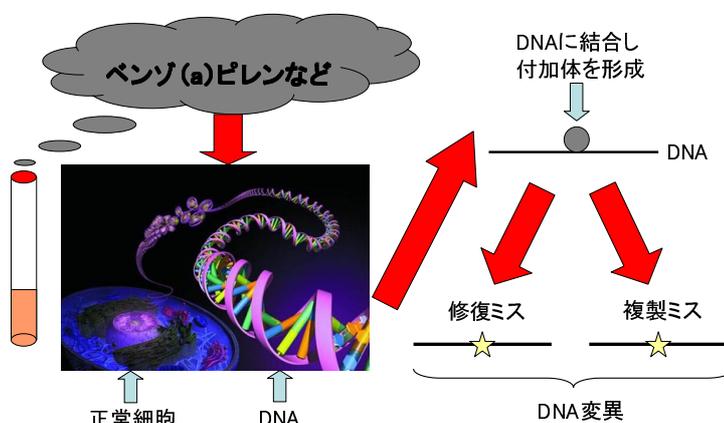
粒子物質	気体物質
ベンゾ (a) ピレン	ジメチルニトロソアミン
ベンツ (a) アントラセン	ジエチルニトロソアミン
N'-ニトロソノルニコチン	ニトロソピロリジン
2-ナフチルアミン	ヒドラジン
4-アミノピフェニル	ベンゼン
4-(メチルニトロソアミン)-1(3ピリディル)-1-ブタノン: NNK	
カドミウム	
ニッケル	
ポロニウム210	

加濃正人:タバコ煙の構成.2005.より

### (1) DNA 付加説

ベンゾピレンをモデルに提唱される仮説で、最も研究が進んでいる分野である。我々の DNA は生殖細胞では子孫に遺伝情報を伝えるために、体細胞では生命を維持するために、細胞分裂ごとに新しい細胞へ複製される。複製時や細胞分裂時に間違った遺伝情報が伝わらないように我々の細胞では傷ついた DNA を修復する機能を有する。ベンゾピレンは DNA に結合 (DNA 付加) してこの修復機能を阻害し、結果として正常でない遺伝子が継承されてしまう。このような正常でない遺伝子を生じることが遺伝子変異といい、がん遺伝子

図4. タバコによる発がんメカニズム(1)  
-DNA付加説-

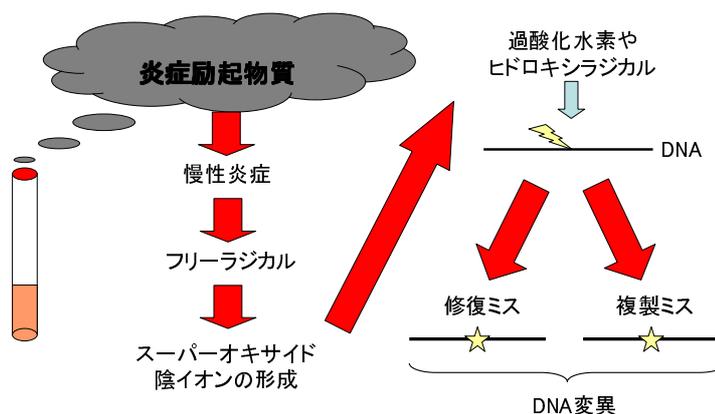


ではその働きが活性化し、がん抑制遺伝子ではその働きが消失あるいは悪性化する。ベンゾピレンによる DNA 付加で遺伝子変異が生じる代表的遺伝子とし p53 が知られている。p53 はヒトのがんの約 50% で変異の報告がある有名ながん抑制遺伝子で、DNA 修復やがん細胞を死滅させる機能を持ち細胞をがん化から守る守護神的な働きをする。この遺伝子の変異の種類は非常に多いが、ホットスポットと呼ばれる頻度の高い変異箇所がある。実際に試験管の中に p53 遺伝子とベンゾピレンを共に入れておくとランダムではなくホットスポットに DNA 付加を生じることが証明された<sup>8)</sup>。

## (2) フリーラジカル説

DNA 付加説ではベンゾピレンに曝露された細胞がある一定の確率でがんを生じることが説明できるが、頭頸部がんや肺がんのように単一臓器で同時あるいは連続して複数のがんが生じることが確率論的に説明しがたい。このような場合、がんの発生を説明する理論として提唱されているのが field cancerization という考え方である。これは、持続する炎症によりその炎症が生じている部位で複数のがんが生じるといふもので、この時がんの発生すなわち遺伝子への障害に寄与するのがフリーラジカルであると想定されている。タバコ煙に含まれる炎症励起物質が身体（特に気道）に慢性の炎症を生じさせ、フリーラジカルやその誘導物質が最終的に細胞内の過酸化水素やヒドロキシカジカルを増加させ、DNA に損傷を与える<sup>9)</sup>。

図5. タバコによる発がんメカニズム(2)  
—フリーラジカル説—



## 写真



ヘビースモーカーの48歳、男性。  
歯肉の色素沈着と多発性のう蝕を認め、舌がん(進行がん)を生じていた。いずれも喫煙の影響を受けていると思われる。

#### 4. がんに対する禁煙の意義

がんに対する禁煙は、発がん予防効果という観点とがん発症後の治療補助の観点から重要であると考えられる。

##### (1) 禁煙によるがんの予防

上述のごとく何らかのがんを持つ男性の29%、女性の4%は喫煙（受動喫煙は含まず）が原因であると考えられることから、理論的には禁煙により年10万人弱のがんの罹患を防げる可能性がある。

すでに喫煙歴のある集団を含む対象に対するがんの予防には、一次予防、二次予防、三次予防の3つの段階がある。一次予防とは、がん罹患の証拠はないが今後がん発生のリスクが高い対象（例えば重喫煙者など）に対し、がん発生を予防することを目的とする。二次予防とは、前がん病変が証明されている対象に対しがん発生（悪性化）を予防することを目的とする。三次予防とは、すでにがんの既往があり治癒した対象に対し、2次発がんを予防することを目的とする。このようながんの予防の研究は多くのがん種で試みられているが、禁煙に関しては肺がんにおいて多くの研究がある<sup>10)</sup>。禁煙者における肺がんリスクの推移を一次予防効果についてまとめると以下ようになる。

- ①禁煙成功者の肺がんリスクは喫煙を継続しているものより低く、禁煙を10年継続することで喫煙を継続するものよりリスクが30~50%低下する。
- ②禁煙期間が長くなればなるほど肺がんリスクは減少し、より非喫煙者に近づく。
- ③禁煙による肺がんリスク低下効果は、性別、年齢、喫煙したタバコの種類、肺がんの種類(組織型)などを問わず認められる。
- ④禁煙による肺がんリスク減少の程度は、禁煙前の喫煙年数や1日の喫煙数によって異なる。

禁煙の発がん二次予防効果としては、禁煙により前がん病変と考えられる気道上皮の変化が軽減することが報告されている。喫煙関連がん（頭頸部がん、食道がん、肺がんなど）は多発がんを発症することが多く、一つのがんが根治しても次のがんが生じる場合がある。

禁煙の三次予防効果のはっきりしたデータがあるわけではないが、早期の禁煙により一つ目のがん根治後の2次発がんを予防できる可能性が高い。

##### (2) 禁煙による治療補助効果

喫煙者ががんに罹患しても幸い手術や放射線治療で根治できる場合がある。このような場合であっても喫煙者は、心血管系や呼吸器系の合併症を有する場合が多く、非喫煙者と比較して手術や放射線治療のリスクが高い。また、肺がんなどでは、手術時に喫煙を継続している場合に禁煙している場合と比較して、肺炎などの術後合併症の頻度が高くなることが報告されている<sup>11)</sup>。内科的治療においても、肺がんの分子標的治療薬であるゲフィチ

ニブの致命的な有害事象（副作用）である急性肺障害・間質性肺炎の出現頻度が、非喫煙者と比較して喫煙者に有意に高いことが報告されている<sup>12)</sup>。

## 5. おわりに

タバコの煙は、発がんメカニズムからみると、放射性廃棄物や発がんウイルスと同様の発がん物質に他ならない。わが国の憲法は、国民が「健康で文化的な最低限度の生活を営む権利」を保障しているが、健康を害することが証明されているタバコの煙を吸入する喫煙という行為を文化的行為として無制限に容認してもいいのであろうか？「健康」と「文化的な生活」との兼ね合いになろうが、健康なくして文化的な生活は成り立たない。したがって、個人的な文化的行為は尊重されるにしても、少なくとも周囲に発がん性物質（タバコ煙）を撒き散らす行為（受動喫煙）は制限されるべきである。肺がんにおいては、喫煙者の肺がん発症リスクを軽減することを目的としたビタミン誘導体などの多くの化学予防薬の臨床試験が重ねられてきたが、結果はすべて失敗であった。これらの試験で明らかになったことは、禁煙に勝る肺がんの予防薬はないということである。がん予防の観点からみれば、喫煙者の発がんリスクを下げる新しい薬を開発するより、喫煙者・受動喫煙者を減らす戦略が優れているのは明白である。



男性「タバコ、吸っていい？」  
女性「私が死んでもいいの？」



受動喫煙  
「君が感じていることを  
教えよう！」

米国CDCポスター（CDC media campaign resource center）より

## 参考文献

- 1) Harvard Report on Cancer Prevention. Vol.1: Causes of human cancer. Cancer Causes Control 7(Suppl1): S3-59, 1996.
- 2) 財団法人がん研究振興財団. がんの統計' 09: 部位別がん死亡数(2007年): 12, 2009.
- 3) IARC: IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol.38: Tobacco smoking, IARC Press, Lyon, 1986.
- 4) IARC: IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol.83: Tobacco smoke and involuntary smoking, IARC Press, Lyon, 2004.
- 5) Inoue M, Tsuji I, Wakai K et al: Evaluation based on systematic review of epidemiological evidence among Japanese populations: tobacco smoking and total cancer risk. Jpn J Clin Oncol 35: 404-411, 2005.
- 6) Hirayama T: Life-style and mortality: A large-scale census-based cohort study in Japan. Karger, Basel, 1990.
- 7) 加濃正人: タバコ煙の科学, タバコ煙の構成. 治療 87: 1871-1875, 2005.
- 8) Denissenko MF, Pao A, Tang M et al: Preferential formation of benzo(a)pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. Science 274: 430-432, 1996.
- 9) Wink DA, Kasprzak CM, Maragos CM et al: DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. Science 254: 1001-1003, 1991.
- 10) 佐々木治一郎: EBMに基づく肺がん予防. 医学のあゆみ 224: 1011-1016, 2008.
- 11) Erhunmwunsee L, Onaitis MW: Smoking cessation and the success of lung cancer surgery. Curr Oncol Rep 11: 269-274, 2009.
- 12) Ando M, Okamoto I, Yamamoto N et al: Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. J Clin Oncol 24: 2549-2556, 2006.