The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ニオイで癌の診断ができるか
Author(s)	岩永, 剛
Citation	癌と人. 2007, 34, p. 14-19
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23650
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

ニオイで癌の診断ができるか

岩永　剛*

Ⅰ．はじめに

一昨年および昨年（2005年，2006年）に新聞[1]・雑誌[2]などで，「癌患者の呼気（吐いた息）や尿を，健常者のものと嗅ぎ分けることのできる犬がいる。」という記事が掲載されました。さらに，テレビやインターネットのホームページ（3，4）で，“マリーン”と名付けられた犬（**写真**）が，癌患者の呼気の入った箱を非癌患者のものと100％識別する映像が放送されたり，送信されたりして，多くの人の関心を集めました。

ある週刊誌[5]には，白衣を着た“お犬先生”が診察室で“人間の患者”を診察している戯画まで掲載され，私も興味を持ち，この方面の情報と研究を検索してみました。

Ⅱ．各種疾患患者のニオイ

医師が患者さんを診察するときには，視診・聴診・触診とともに嗅診を行います。例えば，口臭があれば歯肉炎・歯槽膿漏・胃腸疾患があるのではないか，呼気（吐く息）が臭ければ蓄膿症・肺壊疽があるのではないか，甘酸っぱい，またはアセトン臭の呼気や尿の患者は糖尿病でないか，アンモニア臭の汗をかく人は腎機能低下があるのではないか，膿瘍から便臭の褐色膿が排出すれば大腸菌感染でないか，というように，各種の病気でそれぞれの臭気を発散していることが知られています。

癌に関しては，医学生時代に婦人科の講義で「進行した子宮癌患者は腐敗したニオイがする。」と習いましたが，私は婦人科専門医でない所為か，あるいはそれほど進行した子宮癌患者が減ったためか，今までにそのようなニオイの子宮癌患者に会ったことがありません。この場合のニオイは，癌細胞が発している臭気でなく，癌巣に感染が起こり，壊死組織と膿が混ざったニオイと推定されます。

写真　癌探知犬「マリーン」
（提供：OJPC 福祉犬育成協会）[3、4]

また，外崎氏の著書[6]には，「子宮がん患者から化学調味料のニオイがした。」，「直腸がん患者は新緑の香りがした。」という話が記載されていますが，これらについても，私は経験したことがありません。

このように，ニオイにより診断できる疾患はありますが，癌については未だ確立されたニオイの診断法はありません。そこで，鼻腔内の嗅覚機能面積がヒトよりも約1万倍も大きく[7]，優れた嗅覚を持っているイヌが登場することと

＊大阪府立成人病センター　非常勤参与

なります。

Ⅲ．犬による癌診断

1．最初の報告

1989年，ロンドンの皮膚科医Williamsら[8]は，英国の医学雑誌Lancetに次のような短い記事を掲載しました。「44歳の女性の飼い犬(コリーとドーベルマンの混合種の雌）が，飼い主の体にある他部位のホクロには興味を示さないのに，脚の1つのホクロにだけ関心を示して頻繁に衣服の上からそれを嗅ぎ，その後，数ヵ月して飼い主がパンツ姿になった時にはそのホクロを噛み切ろうとした。直ちに女性は医師を受診し，摘出手術後に組織学的な検査が行われ，悪性黒色腫と診断された。」というもので，この最初の報告は，世界中に大きな反響を呼び起しました。

2．その後の欧米の報告

その後，同様の報告が次々と出されるようになりました。そのうち欧米の医学雑誌に掲載された主なものを記してみます。

まず，2001年に英国のChurchら[9]は，「66歳男性の左大腿部にできた湿疹の斑点が，18年以上の間に徐々に大きくなり1－2 cmの乾いたカサブタになった。その頃，飼い始めたラブラドール犬が，その病巣をズボンの上からしつこく嗅ぎ始めた。そこで男性は家庭医を訪れてその病巣を摘出し，組織学的検査の結果，皮膚の基底細胞癌と診断された。腫瘍摘出後には，犬はその部分に興味を示さなくなった。」という報告をし，さらにその論文内に「米国フロリダの皮膚科医Conettaは，シュナウザー犬を訓練し，初期の悪性黒色腫を診断した。」という話も付け加えています。

次に，2004年に英国のWillisら[10]は，次のような報告を行いました。「様々な種類と年齢の犬を7ヵ月間にわたって，膀胱癌患者の尿1つと対照とした健常者あるいは他の疾患患者の尿6つ，計7つを並べてそれぞれを嗅がし，癌患者の尿を識別する訓練を行ない，男女36人（年齢48－90歳）の膀胱癌患者と対照の男女108人（年齢18－85歳）の尿で9回検討した結果，6匹の犬の平均正解率は41％［95％信頼区間は23％－58％］であった。これは通常の期待値である1/7(14％)のほぼ3倍の値であり，腫瘍で産生された揮発性化合物が尿の中に移行していることを示唆している。これ以外に，訓練中に，膀胱鏡や超音波検査で異常が無く対照とした非癌の人の尿を全ての犬が陽性と判断したので，詳しく検査し直すと腎臓癌が発見されたこともある。」と述べています。この発表に対して論評[11]が相次ぎ，その中に「癌患者は喫煙者が多いので，煙草のニオイを嗅いだのでないか。」という疑問もありました[12]が，これに対してWillisら[13]は，「喫煙状態の表を掲載し，さらに嗜好品・芳香剤の使用状況からもこのようなことはなかった。」と反論しています。さらにWelsh[14, 15]は，「犬が乳癌を見つけた。」経験を挙げ，賛意を表わしています。

次に，やはり2004年に米国フロリダのPickelら[16]は，「黒色腫患者の血液・尿を犬に嗅がして識別させたところ，1匹目の犬(A)は5人の患者を確認し，犬が陽性とした6人目の患者は初めのうちは組織学的に陰性であったが，後に細胞学的に黒色腫と診断された。7人目の患者は皮膚科医も犬も陰性としたが，病理組織学的に黒色腫と診断された。2匹目の犬(B)は7人の患者のうち4人をAと同様に探し出した。これは皮膚病巣から揮発性化学物質が体内に出ている証拠である。」と発表しました。

さらに2006年にカリフォルニアのMcCullochら[17]は，「普通の飼い犬5匹（生後7ヵ月～18ヵ月のラブラドール・レトリバーの雄2匹・雌1匹，ポーチュギーズ・ウォーター・ドッグの雄1匹・雌1匹）を3段階に分けて段々と強力に訓練した後に，55名の肺癌患者および31名の乳癌患者の呼気（吐いた息）を，対照である83名の健常者の呼気と嗅ぎ分ける試験を行った結果，肺癌の診断率感度［疾患Dの症例群における検査Tの陽性率（真陽性率)。その数値が1.00に近いほど精度が高い。ここでは，肺癌患者の呼気サンプル中，犬

が(+)としたサンプルの割合。］は0.99［95％信頼区間は0.99－1.00］で，特異度［疾患Dを持たない症例群での検査Tの陰性率（真陰性率）。ここでは，健常者の呼気サンプル中，犬が(-)としたサンプルの割合。］は0.99［95％信頼区間は0.96－1.00］であり，乳癌の感度［乳癌の呼気サンプル中，犬が(+)としたサンプルの割合］は0.88［95％信頼区間0.75－1.00］で，特異度［健常者のサンプル中，犬が(-)としたサンプルの割合］は0.98［95％信頼区間0.90－0.99］であった。将来は，呼気内の化学物質を検索する研究を行うべきである。」と発表しています。

3．日本での報告

日本での報告は，「OJPC福祉犬育成協会白浜育成センター」からのもので，これが先に述べたように多くのマスコミに取り上げられ，大々的に報道されました。「OJPC白浜育成センター」[3]の佐藤悠二支部長は，海難救助犬のうち最も嗅覚の鋭い4歳のラブラドール・レトリバー雌犬“マリーン”（**写真**）を訓練し，4つの箱のうち3つには健常者の呼気（吐いた息）を入れ，1つに癌患者の呼気を入れてこれらの箱を並べ，先ず犬に癌患者の呼気を嗅がして覚えさせた後にこの4つの中から癌の箱を選ばす方法を行いました。訓練の結果，現在では食道癌・肺癌・胃癌・肝臓癌・大腸癌・子宮癌・乳癌・膵臓癌・前立腺癌・悪性リンパ腫の初期および末期患者の呼気を100％正確に探し当てています[6]。しかも，“マリーン”は，試験の初めに前立腺癌患者の呼気を嗅がし，その後の探査では，他の癌である大腸癌患者の呼気箱を嗅ぎ出すこともでき，さらに，外崎氏が口腔がん細胞を人工培養してその容器内の気体を集めて箱に入れておくと，これも探し当てます[6]。この結果からみると，犬は癌患者に使用された抗癌剤などのニオイを嗅ぎ当てているのではなく，種々のがん細胞から発している共通の物質を嗅ぎ当てているものと思われます。

佐藤氏は，この“マリーン”以外に2頭の雌犬も育成し，80％の的中率になっているそうです[3]。但し，10頭以上のラブラドール・レトリバーを訓練し，結局，探知できるようになったのはこの3頭のみであったということです[4]。単に，嗅覚が鋭いだけでなく，犬の気質，訓練士の性格・根気なども関係するたいへんな仕事と思われます。訓練された犬でも長時間にわたって何回も探査を繰り返すと疲れてきますし，日によっては気が乗らないこともあるようです。また，主人の注意が他の犬に向くと命令に従わなくなったりするそうです。結局，このように優れた探知犬を多く育てるためには，優れた訓練士を育てないといけないということになります[6]。

なお，犬も嗅覚は雄よりは雌の方が鋭いようであり，雌犬は女性の訓練士よりも男性の訓練士になつく傾向があるとのことです[7]。

Ⅳ．ニオイ感覚の科学

ここで嗅覚のことを少しだけ検討してみます。

1．嗅覚器

2004年にAxel教授とBuck博士は「ニオイ受容体遺伝子と動物の嗅覚システムの発見」という研究でノーベル医学生理学賞を受賞しました。

動物がニオイを感じるのは，鼻にある受容体と呼ばれる蛋白質にニオイの分子が結合し，それが脳に伝わってニオイと感じる仕組みになっています。ニオイの分子と受容体の結合は，鍵と鍵穴のようにその相手が決まっていて，1つの受容体は1種類のニオイのみに反応します。受容体は約1000種類しかありませんが，ニオイの分子は10000種類以上あるので，様々なニオイに対して複数の受容体が反応し，その反応した受容体の組み合わせで多様なニオイを認識するようになっているようです。なお，一度認識した特殊なニオイは長期間記憶されます。

この受容体を持っているのは嗅覚神経細胞で鼻腔の奥に約500万個（犬は2億個で，嗅粘膜の面積は人間の約70倍）存在します。嗅覚神経細胞は表面に数本の繊毛（犬は約125本の繊

毛）を持っていますが，１つの嗅覚神経細胞に受容体は１種類のみで，これから出た１本の神経軸索線維が集って嗅神経となって嗅球に至り，さらに脳へ情報を送り，ニオイの認識ができるようになっています[6, 7, 18]。

2．ニオイ物質

ニオイとして感知できる物質（分子）は１万種類以上あり，これを分類する方法が以前から幾つか提案されていますが，未だ確立されたものは無いとのことです。嗅覚器が感知する気体状の化学物質は複雑で整理し難いということです。また，ニオイの強度も決めかねている状況です。ニオイというものが，個人あるいは動物により大きく異なっているためかもしれません。ここでは，その詳細については省略します。

V．ニオイによる癌診断機器

1．ニオイ物質と癌

1985年にGordonら[19]は，「肺癌患者の呼気（吐いた息）をガスクロマトグラフィと質量分光計で分析した結果，幾つかの揮発性有機化合物が存在し，対照と見分けることができた。」と発表しました。

1992年にYamadaら[20]は，「転移を持った悪性黒色腫の患者の尿中に，黒色腫の代謝産物が上昇しており，診断できる。」と報告しました。

2003年にPhillipsら[21]は，「乳癌は酸化ストレスおよび多型性シトクロムと関連があり，これらは揮発性有機化合物を作っている。そこで呼気中の揮発性有機化合物をガスクロマトグラフィと質量分光器で検出する方法を乳癌患者のscreening test（検診検査）として用い，乳癌患者と健常者を選別した結果，感度（癌患者中の呼気陽性者の割合）94.1%［48/51例］，特異度（非癌患者中の呼気陰性者の割合）73.8%［31/42例］であった。今後，この検査法を乳癌患者の検診に用いることができそうであるが，さらに検討する必要がある。」としています。

このように20年以上も前から癌に関係する化学物質が呼気，尿，汗などの中に認められつつあります。現在，その物質は３つ以上の蛋白質が混在しているということは分っていますが，その組み合わせの解析が難しいとのことです。

2．MHCとニオイ・癌の関連性

動物のニオイは，MHC(Major Histocompatibility Complex：主要組織適合遺伝子複合体）により作られ，マウスでMHCが異なると，尿中に含まれる揮発性の有機酸の割合が異なり，これがニオイの違いをもたらしているといわれます[18]。

MHCは，ヒトではHLA遺伝子(Human Leukocyte Antigen：ヒト白血球抗原）と称されます。というのは，HLAは，ヒトでは白血球などの細胞表面に発現し，免疫に関係する抗原として既に認知されていたからです。

HLAは，第６染色体短腕に存在し，class Ⅰ(HLA-A，-B，-Cと，HLA-E，-F，-G)，class Ⅱ(HLA-DP，-DQ，-DR)，class Ⅲなどの群に分けられ，各HLAはさらに多くの50種類以上の亜型に分類されているものもあります。これら亜型の組み合わせにより非常に多数の種類ができ，この違いが各個人の個性となって発現していることになります。移植に際しては，このHLAの中の主要な因子が適合した者同士で行われています。そのためにHLAのことを「移植抗原」と呼ぶこともあります。

ポルトガルのBalseiroら[22]は，2006年に次のような考えを発表しています。「腫瘍によって産生される揮発性化学物質は，MHC遺伝子により作られている。一方，腫瘍発生も，免疫に関係している古典的HLA分子表現の低下，あるいは非古典的HLA表現の上昇と関係している。血液・尿・汗の中に存在するこれらHLAの変化を調べ，HLAに関係した癌のニオイ分子を分析すれば，癌の早期診断・治療に応用できるのではないか。」と主張しています。

3．癌探査センサー

栗原氏は，1998年発刊の著書[18]の中で「異なる特異性を示す８つのセンサーを用意すればニオイの識別は可能である。」と述べています。

2003年にローマのDiNataleら[23]は，「肺癌

患者の呼気中に存在するalkane（飽和非環式炭化水素）と芳香性化合物の揮発性物質を感知するセンサー（electronic nose）により，肺癌患者35人では100%，参考の18人では94%正確に分類することができた。今後は，早期癌の診断に用いることができるように検討しなければならない。」と報告しました。

2005年にクリーヴランドのMarchadoら[24]は，「肺癌患者の呼気の中に比較的多く存在する揮発性有機化合物をelectronic nose（電子鼻）で検討し，まず肺癌14例と非癌20例で区別できるかをテストした後に，別の症例群で実際に検索した結果，肺癌の感度71.4%[肺癌14例中，検査(+)が10例]，特異度91.9%［非癌62例中，検査(-)が57例］であった。また，陽性予測値（検査の陽性的中率）は66.6%［検査(+)15例中，肺癌10例]，陰性予測値（検査での陰性的中率）は93.4%[検査(-)61例中，非癌57例]であった。今後，この電子鼻を肺癌患者の検診に用いるにはさらに検討が必要である。」と述べています。なお，この論文には，肺癌患者症例ごとの状態や呼気内に存在した11種類の揮発性有機化合物濃度の表などが詳細に記述されています。

ここで記載されているelectronic nose（電子鼻Enose）というのは，約20年前から生活環境や飲食物のニオイを感知する[25]ために開発されて来たもので，次々と改良が加えられ，現在は小型で持ち運び可能・手軽な操作性・短時間で測定可能となってきています。測定の原理には，種々のものがありますが，その一つは，多くのニオイ分子と親和性が異なるそれぞれの蛋白を含んだ人工膜を作成し，ニオイ分子がこの膜に吸着されると膜表面の電圧が変化し，これを誘導・測定して，予め計算して決めておいたニオイ分類に当てはめてニオイを識別する仕組みになっています。これは，動物の嗅覚と同じ原理です。

この電子鼻の利用については，医療では感染症疾患・糖尿病などに続いて癌に対しても4年前から検討され始められたところです[26]。未だ実用化されていません。

日本でも，外崎氏[6]は，「“ピクセン”というベンチャー企業が乳がんのニオイ物質を同定し，科学的に合成した。先の“マリーン”に癌患者の呼気を嗅がせた後に，この合成物質を嗅がせると100%探知した。まもなく，このニオイ物質に反応する“がん探知センサー”が開発され，商品化されるであろう。」と記載しています。1日も早くこの機器の実用化が望まれるところです。

Ⅵ. おわりに

犬の思わぬ行動から素晴らしい研究が触発され，新しい機器が開発されつつあります。この「電子鼻センサー」が速やかに実用化されることを心待ちにしています。さらに，このセンサーが，癌を迅速・確実に診断し，廉価で，ベッドの横でも使用できるようになれば，癌患者の検診・早期診断に大いに役立つようになるでしょう。

参考文献

(1) 東京新聞，2005年7月12日，東京新聞社。

(2) 週刊ポスト，2005年7月8日，小学館発行。

(3) 福祉犬育成協会白浜育成センター，ホームページ http://www.ojpc.net/web-content/ojpc%20dog/top/gantanchi.html

(4) 日経メディカルオンライン：日本版・癌探知犬，探知率はほぼ100%，目指すは「癌センサー」の開発。2006年4月18日。
http://medical.nikkeibp.co.jp/inc/mem/pub/report/200604/500230.html
http://medical.nikkeibp.co.jp/inc/mem/pub/report/200604/500230_2.html

(5) AERA，2005年10月31日号，朝日新聞社発行。

(6) 外崎肇一:がんは「におい」でわかる！“がん探知犬”の力で，乳がんセンサーが誕生。光文社，2006年6月発行。

(7) 外崎肇一：「におい」と「香り」の正体。青春出版社，2004年5月発行。

(8) Williams H, Pembroke A : Sniffer dogs in the

melanoma clinic? Lancet Vol.1(No.8640) : 734,1 Apr 1989.

(9) Church J, Williams H : Another sniffer dog for the clinic? Lancet Vol.358(No.9285) : 930, 15 Sept 2001.

(10) Willis CM, Church SM, et al. : Olfactory detection of human bladder cancer by dogs : proof of principle study. BMJ 329 : 712-714,2004.

(11) Cole TJ : Commentary : Teaching dogs new tricks. BMJ 329 : 715, 2004.

(12) Leahy M : Cause or association? BMJ 329 : 1286, 2004.

(13) Willis CM, McCarthy N : Authors' reply. BMJ 329 : 1286, 2004.

(14) Welsh JS : Another cancer detected by "pet scan" . BJM 329 : 1286-1287,2004.

(15) Welsh JS, et al. : A case of breast cancer detected by a pet dog. Community Oncology 324-326, July/August 2005.

(16) Pickel D , et al. : Evidence for canine olfactory detection of melanoma. Appl Anim Behav Sci 89 : 107-116, 2004.

(17) McCulloch M, et al. : Diagnostic accuracy of canine scent detection in early-and late-stage lung and breast cancers. Integr Cancer Ther 5 : 30-39, 2006.

(18) 栗原堅三：味と香りの話。岩波新書, 1998。

(19) Gordon SM, et al. : Volatile organic compounds in exhaled air from patients with lung cancer. Clin Chem 31 : 1278-1282, 1985.

(20) Yamada K, et al. : Measurement of eumelanin precursor metabolites in the urine as a new marker for melanoma metastases. Arch Dermatol 128 : 491-494, 1992.

(21) Phillips M, et al. : Volatile markers of breast cancer in the breath. Breast J 9 : 184-191, 2003.

(22) Balseiro SC, Correia HR : Is olfactory detection of human cancer by dogs based on major histocompatibility complex-dependent odour componets? — A possible cure and a precocious diagnosis of cancer. Med Hypotheses 66 : 270-272. 2006.

(23) DiNatale C , et al. : Lung cancer identification by the analysis of breath by means of an array of non-selective gas sensors. Biosens Bioelectron 18 : 1209-1218, 2003.

(24) Machado RF, et al. : Detection of lung cancer by sensor array analyses of exhaled breath. Am J Respir Crit Care Med 171 : 1286-1291, 2005. doi:10.1164/rccm.200409-11840C

(25) Ogawa S, Sugimoto I : Detecting odorous materials in water using quartz crystal microbalance sensors. Water Sci Technol 45 : 201-206, 2002.

(26) Thaler ER, Hanson CW : Medical applications of electronic nose technology. Expert Rev Med Devices 2 : 559-566, 2005.