

Title	胃がんと性
Author(s)	岩永, 剛
Citation	癌と人. 2000, 27, p. 13-16
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/23861">https://hdl.handle.net/11094/23861</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# 胃 がん と 性

岩 永 剛\*

子宮がんとか、前立腺がんのように性特有の臓器に生じたがんや、性ホルモンと密接な関連性を有する乳腺のがんなどは、そのがんの発生、増殖に性ホルモンが大きく関与していることは周知のところである。ところが、性ホルモンと直接に関連性があるとは思えない胃のがんも、性ホルモンの影響を受けていることを研究したことがあるので、その概略をお話してみたい。

## 研究の始まり

私が昭和36年（1961年）に大阪府立成人病センターに勤めるようになった頃は、胃がんがどうして発生するのか、どうすれば早期に発見できるのか、どのようにして治療させることができるのかについては、ほとんど判っていなかった。

当時、一般に云われていた伝説の一つに、「禿頭に胃がんなし！」という言葉があった。その頃、入院していた胃がん患者さんを回診してみると、確かに高齢者が多いのに頭髪の無い方はほとんど見られなかったことを憶えている。そのうちに、胃がん患者と禿頭との間には反対の相関関係があり、また尿中ホルモン検査により、禿頭の人は男性ホルモンが優位であり、胃がん患者は女性ホルモンが優位であるという論文が発表されるに至った<sup>1)</sup>。

その頃まで胃がんというものは、性ホルモンとまったく関係が無いと考えられていたので、エポックを画する発表であった。しかし、日本での男性胃がん患者数は女性の約2倍あり、世界中どこの国の集計をみても胃がん死亡数は男性の方が女性よりはるかに多く、その理由として、男性は女性より大量に飲酒、喫煙し、戸外

へ出ることが多いので、ストレスを受け、不摂生になるからと説明されていた。先の論文は、環境因子だけでなく、性ホルモンも胃がんと関係があることを示唆したという点では画期的であったが、胃がんが男性に多いという事実とは合致しないという疑問が残った。

丁度その頃、杉村先生<sup>2)</sup>がニトロソ化合物で動物に胃がんを人工的に作る実験に成功され、私<sup>3)</sup>もそれを用いた発がん実験を始め出していた。先輩に尋ねると、鼠（ラット）で発がん実験を行う場合には、雌ではがんを作ることが難しいので雄で行うとのことであった。これを聞いて、かねてからの疑問を解決するために急遽、胃がん発生と性との関連性を追求する計画を立てた。

## 実験Ⅰ：雄ラットと雌ラットの発がん

同様の条件で飼育している雄ラットと雌ラットに発がん剤を投与し（N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine 50  $\mu$ g/ml + 0.04% Tween 60を4カ月間飲用させ）、12カ月後にそのラットの腺胃を検索すると、ほとんどの雄（表1の中の④）の胃にはがんが発生していたが、雌（表1の中の⑦）はまったく胃がんが認められなかった。

## 実験Ⅱ：修飾を加えた雌雄ラットの発がん

実験Ⅰでみごとに雌雄差がみられたので、次にラットに性的な修飾を加えて発がん率を比較してみた。すなわち、表1に示したように、雄ラットに女性ホルモンを注射したり（表1の中の②）、睪丸を摘出して去勢したり（表1の中の③）、さらにこの両処置を行って（表1の中

\* 藍野短期大学客員教授 (財)大阪癌研究会一般学術研究助成選考委員

表1 12カ月後の発がん率

実験群	発がん率
①雄	(26/32匹) 81%
②雄+女性ホルモン注射 <sup>1)</sup>	(13/19) 68%
③雄+睾丸摘除	(6/21) 29%
④雄+睾丸摘除+女性ホルモン注射 <sup>1)</sup>	(2/10) 20%
⑤雌+男性ホルモン注射 <sup>2)</sup>	(1/3) 33%
⑥雌+卵巣摘除	(1/20) 5%
⑦雌	(0/20) 0%

- 1) estradiol benzoate 400 μg/Kg×1回/週×4カ月間  
 2) testosterone enanthate 50mg/kg×1回/週×4カ月間

の④), 実験Iと同様の発がん剤を投与して12カ月後に胃がんの発生率をみると, 通常の雄①の発がん率より明かに低くなっていた。

一方, 雌ラットに男性ホルモンを注射したり(表1の中の⑤), 卵巣を摘除したり(表1の中の⑥)した後に発がん剤を投与すると, 通常の雌⑦では胃がんを生じなかったのに, 低率ながら胃がんが発生した<sup>4)</sup>。

この結果をみると, ラットの胃がん発生には性ホルモンの影響が大きいといえる。

### 実験Ⅲ：期間別の胃がん発生率

次に, 12カ月よりも短期間, あるいはもっと長期間経過したラットではどのようにしているかを検索した。

図1に示すように, まず, 一部の群で実験開始後4カ月, 6カ月, 8カ月, 10カ月, 12カ月

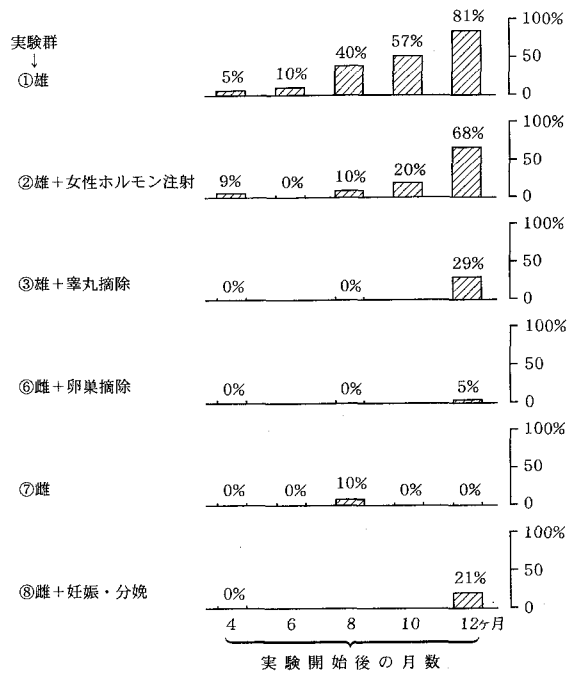


図1 経過中の発がん率

後の発癌率を比較すると, 月日の経過と共にそれぞれの程度に対応して発がん率が上昇し, ある時期に急に胃がんが発生するものでないことも判明した<sup>5)</sup>。

次に, 1年以降の発がん率を表2にみると, 雌ラット(表2の中の⑦)および女性ホルモンを長期間注射した雄ラット(実験I, IIの②は, 女性ホルモンを4カ月間注射したが, これはさらに長期の8カ月間注射した雄ラットで表2の中の②')では, 12カ月および14カ月後の発がん率はそれぞれ0%あったが, 実験開始16カ月あるいは21カ月経過後では, 50%あるいは100%

表2 1年以降の発がん率

実験群	実験開始後の月数	12カ月	14カ月	16カ月	21カ月
②' 雄+女性ホルモン注射 (8カ月間) <sup>2)</sup>		0% (0/3匹)		50% (6/12匹)	
⑦ 雌		0% (0/20匹)	0% (0/2匹)		100% (2/2匹)

- 2) estradiol benzoate 400 μg/Kg×1回/週×8カ月間

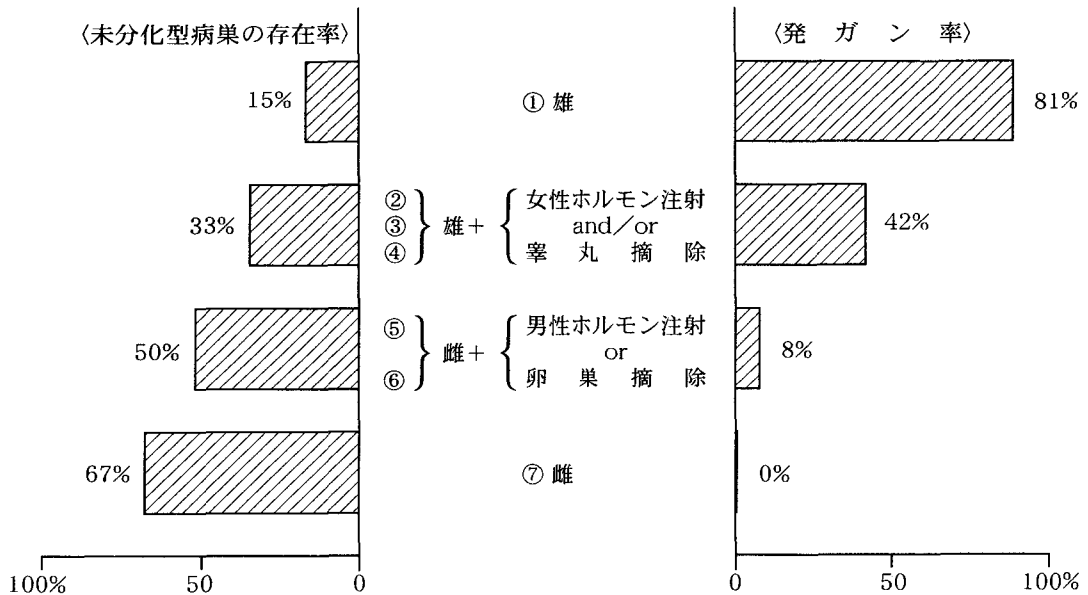


図2 未分化型病巣の存在率と12カ月後の発がん率

のラットに胃がんが認められた<sup>5)</sup>。雌でも長期間経過すると胃がんが生じてくることも判った。

#### 実験Ⅳ：雌ラットの妊娠・分娩の影響

発がん剤投与終了直後に妊娠・分娩した雌ラットの12カ月後の発がん率は、図1の⑧に示すように21% (10/48匹) で、やはり低率ながら胃がんが発生した<sup>6)</sup>。

#### 組織学的検索

ひとの胃がんは、組織型によりしばしば分化型と未分化型に二分類される。分化型の胃がんは、一般に高齢者に発生しやすく、肉眼的には限局した病巣を呈しやすいという特徴があり、これに対して未分化型の胃がんは、若年者に高率にみられ、浸潤型を呈し、がん性腹膜炎を生じやすいという特徴を有している。胃がんの中で最も悪性といわれるスキルス胃がんは、この未分化型の進行したものの一型である。

ラットの胃がんは、ほとんど分化型の組織型を呈し、未分化型は極めて稀である。しかし、分化型病巣の一部に未分化型組織の病巣を含ん

でいるものがある。これらの実験で発生した胃がん(長期間経過後に発生した胃がんも含めて)を病理組織学的に検索し、病巣の一部に未分化型の病巣が存在する率と、先にも示した12カ月経過時の発がん率とを併せて図2に表現した。これを見ると、12カ月後の発がん率(図2の右側)と未分化型病巣の存在率(図2の左側)は反比例の関係にあった。とくに、雌(⑦)あるいは雌に修飾を加えた群(⑤+⑥)は、胃がんの発生率は低いが、発生した胃がんの中に未分化型病巣を有するものが多いという結果であった。

#### まとめと断案

ラットの胃がん発生実験を行ってみると、人の胃がんと共通する次のような特徴が見出された。

- (1) 胃がんの発生には、性あるいは性ホルモンが大きく影響し、通常の雄にくらべて雌あるいは女性化した雄の発がん率は低かった。
- (2) 男性化した雌では、通常の雌にくらべて発がん率が高くなった。妊娠・分娩した雌も発がんした。

(3) 月日の経過と共に発がん率は上昇し、雌でも長期間経過すると胃がんが発生した。

(4) 雌あるいは女性化した雄の胃がんの中には未分化型の組織像がみられた。ひとの胃がんの中で最も悪性といわれるスキルス胃がんと類似した肉眼病型を呈するがんは発生しなかったが、ひとのスキルス胃がんは女性に比較的多く発見され、がん組織としては未分化型であるという点では同様の特徴を示した。

このように興味ある所見が得られた後、何故このようなことが起こるのかという理由を検討したが、結局、明確な証拠を得ることはできなかった。幾つもの推論の一つに、女性は免疫力が強く、新しくできたがん細胞は生体から排除されやすく、とくに胃では明瞭ながん病巣にまで発育し難いのではないか。しかし、長期間経過している間にはがん病巣として成育することもある。とくに、このような場合には未分化型のがんが発生しやすくなるのではないかと考えている。当時は、遺伝子の検索も不可能な時代であったので、これ以上の検討ができなかったのは残念であった。

おわりに

もう20年近く以前に行った興味ある実験の結

果の一部を述べ、末尾に大胆な推論まで付け加えてみた。これら一連の実験は、大阪府立成人病センターにおいて現在市立堺病院病院副院長になっておられる古河洋先生が最も苦勞して行われたもので、その詳細は原著を参照していただければ幸いです。

## 文 献

- 1) 脇坂順一，柿添建二：Hormone環境からみた胃癌と禿頭との関連性。臨牀と研究，47：903-910，1970.
- 2) Sugimura, T., et al. : Tumour production in glandular stomach of rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Nature, 216 : 943-944, 1967.
- 3) 岩永剛，ほか：ラットの腺胃における潰瘍癌の実験的研究。日消会誌，73：1070-1078，1976.
- 4) H. Furukawa, et al. : Effect of sex hormones on carcinogenesis in the stomachs of rats. Cancer Res., 42 : 5181-5182, 1982.
- 5) 岩永剛，ほか：胃癌発生における性ホルモンの影響。癌と化学療法，10：433-442，1983.
- 6) 岩永剛，ほか：妊娠・分娩の胃癌に及ぼす影響。消化器外科セミナー，14：105-119，へるす出版，1984.

## ガンの危険信号 八か条

1. 胃ガン……胸やけや胃のもたれなど、胃のぐあいが悪くないか食べ物の好みが変わったりしないか
2. 食道ガン……食べ物や水を飲みこむときに胸につかえる感じがしないか
3. 結腸ガン，直腸ガン……便秘と下痢をくり返していないか便に血液や粘膜が混じったりしないか
4. 肺ガン，喉頭ガン……せきが長引いたり，たんに血が混じったりしていないか
5. 舌ガン，皮膚ガン……治りにくいできもの，潰瘍がからだのどこかにないか
6. 子宮ガン……おりものが出たり，不正性器出血がないか
7. 乳ガン……乳房のなかにしこりが触れることはないか
8. 腎ガン，膀胱ガン，前立腺ガン……尿の出が悪くなったり，尿に血液が混じったりしないか

— 日本対ガン協会制定 —