

癌の分子生物学

AI DE FENZI SHENGWU XUE

〔日〕 山村 雄一 编
杉村 隆



人 民 卫 生 出 版 社

癌 的 分 子 生 物 学

张荫昌 赫明昌 等译

韩 锐 苏兴仁 等校

人 民 卫 生 出 版 社

がん その分子生物学
細胞生物学から
その医科学、环境科学まで

蛋白質 核酸 酵素

Protein, Nucleic Acid and Enzyme
Vol. 23 NO. 6 临时増刊 通巻 273 号
1978-5

癌的分子生物学

张荫昌 赫明昌 等译

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

北京印刷一厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 31¼印张 4插页 723千字
1983年4月第1版第1次印刷
印数: 1—5,900

统一书号: 14048·4202 定价: 4.80元

序 言

在为数众多的疾病中，癌症是最令人恐惧的，其死亡率很高，而且多伴有难以忍受的痛苦。病人数也在逐年地增多。

必须治疗和预防癌症已经成为促进研究癌症的社会性要求。在国际上，对癌症的研究亦不惜投以巨额的研究经费。

癌症的研究，从医学到生物学进而涉及到广泛的关联科学。当然，研究癌症必须是以拯救受癌症折磨的病人为目的，但仅仅这样还不能征服这种人类的顽敌。如果没有自由的设想，开展独创性的研究方法和超乎寻常地向癌症接近的试探，这个顽敌就不会让我们靠近它。在这一点上，看来甚至无关的广泛的自由研究对于推进癌症的研究也是很必要的。

本增刊，一方面提出在广泛的学科之间研究癌症的着眼点，同时也以检查和回顾过去对于癌症的研究为基础而展望未来。

在癌症研究的新进展中，最显著的成就之一是以致癌性化学物质为中心的研究。这项研究在很早就以环境化学致癌物质或职业性致癌物质的研究为开端，出现了与 DNA 或致突变性相关联的惊人的进展。

这些进展主要是由于分子生物学及病毒学等细胞生物学的进展做出的贡献。在本书的第 I 和第 II 部分中提出了癌症病因的化学物质以及癌症的细胞生物学。这是医学和生物学共同演奏的“癌症”第一交响曲。

第 III 部分的内容是以癌症的医学科学为中心，这是从癌症的化疗为起源到免疫疗法的现状及其可能性和以受癌症折磨的病人为焦点的学科间研究的第二交响曲。

最后的第 IV 及第 V 部分是对癌症研究的关键问题，从今后的研究方向，研究体制，人材的培养和研究经费的获得，基础和临床的联系加以探讨，同时，着重介绍癌症研究的新技术和资料。

癌症是既老而又新的问题，到目前止已出版了很多种专集。每一个专集都是崭新的和划时期的。但不论其中哪一种都不是最终的专集。这说明癌这一研究对象是何等的困难。本专集可算是癌症研究的一个阶段或里程碑。

山村 雄一 杉村 隆

目 录

序言	山村 雄一 杉村 隆[8]	
第一 癌症的流行病学所作出的贡献	廣畑富雄	1
I、前言		1
II、流行病学方法论		2
III、流行病学在癌症研究中的位置		6
IV、各种化学物质的致癌性		7
V、吸烟等天然的环境因素与致癌		10
VI、结束语		12
文献		12
第二 环境致癌物的存在规律及其评价	河内 卓	14
前言		14
I、环境致癌物的存在		14
II、环境致癌物的致癌强度和量的问题		15
III、对环境致癌物存在的想法		18
IV、癌的预防		20
结束语		22
第三 环境致癌物的体内过程	松岛泰次郎	23
前言		23
I、乙酰胺基芴的代谢		24
II、苯并芘的代谢		25
III、4-硝化喹啉-1-氧化物的代谢		27
IV、与机体大分子的结合		28
V、致癌物的脏器特异性		28
VI、致癌物代谢的改变		29
结束语		29
文献		29
第四 致突变物质与致癌物质	长尾美奈子	31
前言		31
I、致突变性的检出法		32
II、已知致癌物质的致突变性		36
III、加热处理生成的致突变物质		38
IV、自然界存在的致突变物质		40
V、有致突变性的合成化学物质		44
VI、致突变性的修饰因子		44
VII、致突变性——致癌性的定量问题		46
VIII、结束语——检查致突变性的社会意义		46
文献		46
第五 DNA 修复与致癌	武部 启	51

I、前言	51
II、DNA 修复——历史性回顾	52
III、靶子学说	54
IV、癌与 DNA 修复	56
V、有 DNA 修复缺欠的遗传病及其高发癌性	59
VI、有关 DNA 修复与癌变的机理——SOS 修复	63
VII、结束语	65
文献	66
第六 抗致癌物质、辅助致癌物质的意义	穗積 本男 68
I、绪言	68
II、致癌过程的抑制——抗致癌物质	68
III、致癌过程的促进——辅助致癌物质	77
IV、结束语	78
文献	78
第七 化学性致癌的某些贡献——癌症模型是什么	伊东 信行 立松 正衛 82
前言	82
I、何谓癌症模型	83
II、建立癌症模型的条件	83
III、主要器官的癌瘤模型	84
IV、影响致癌过程的因素分析	88
V、疾病模型概念的扩大	91
结束语	95
文献	95
第八 癌症形态学的困惑问题及其准确性和有限性	下里 幸雄 97
I、前言	97
II、用词的不统一	97
III、癌发生过程中的形态和上皮内癌	98
IV、癌的肉眼形态	101
V、癌的形态和机能(机能性肿瘤)	104
VI、癌的治疗和形态	106
VII、在癌瘤研究工作中的超微结构和组织化学	108
VIII、结束语	109
文献	110
第九 癌病毒的分子生物学——基因图	原田 文夫 112
I、前言	112
II、乳多泡病毒	112
III、腺病毒	116
IV、疱疹病毒群	120
V、RNA 肿瘤病毒	121
第十 肿瘤病毒基因组的复制、整合、转录及其产物	小田 钩一郎 130
I、前言	130
II、肿瘤病毒基因组的复制	131

III、转化细胞中的肿瘤病毒基因组(向细胞 DNA 的整合)	134
IV、肿瘤病毒基因组的转录及其产物	141
V、参与转化基因的功能	148
VI、结束语	152
文献	152
第十一 癌病毒与动物种系发生及进化问题	井川洋二 158
I、前言	158
II、癌病毒基因的研究发展了真核细胞基因发现的技术	159
III、RNA 肿瘤病毒的形态和构造	161
IV、RNA 肿瘤病毒在动物中的广泛分布	163
V、细胞内在性病毒	163
VI、从细胞内在性病毒看动物的种系发生	164
VII、与动物进化远近不平行的内在性病毒核酸异同的举例..... 远古时期 内在性病毒对生殖系的感染	165
VIII、RNA 肿瘤病毒能否进入种系	167
IX、RNA 肿瘤病毒的各种核酸排列的起源	167
X、结束语	167
文献	168
第十二 小鼠白血病病毒和宿主基因的关系	小高 健 170
I、绪言	170
II、小鼠白血病病毒的概貌	170
III、纯系小鼠的系统特性	171
IV、白血病病毒的结构基因	172
V、内因性病毒的显现	173
VI、白血病的自然发生	176
VII、由实验室传代病毒的发病	177
VIII、主要组织适合性基因 H-2 的影响	179
IX、病毒基因组向细胞基因组的编入	180
X、结束语	180
文献	181
第十三 对人癌病毒的评论与展望	吉倉 広 183
前言	183
I、什么是人癌病毒	183
II、有关人癌传染问题的编年史	185
III、病毒或形成肿瘤的基因在宿主内做为结构基因存在	186
IV、再论人癌病毒研究的历史	188
V、评论与展望	194
文献	194
第十四 决定癌表现型的膜分子	福田 穰 箱守仙一郎 195
I、前言	195
II、在恶性化细胞中糖脂质的变化	195
III、伴随恶性化时糖蛋白的变化——特别是以 LETS 蛋白为中心	203
IV、改造膜的分子使癌表现型正常化	209

Ⅴ、讨论	210
文献	211
第十五 癌细胞的分化能力	岡田 節人 214
Ⅰ、从细胞分化上看癌细胞的特性	214
Ⅱ、癌细胞的分化能力	215
Ⅲ、细胞分化的现象	220
Ⅳ、分化的强制性诱导	223
Ⅴ、有无人的未分化细胞癌	226
Ⅵ、结束语	227
文献	228
第十六 癌胚共同抗原	平井 秀松 230
Ⅰ、癌胚性蛋白质	230
绪言	230
Ⅱ、甲胎蛋白(AFP)	232
Ⅲ、异铁蛋白	245
Ⅳ、癌胚抗原	245
Ⅴ、结束语	248
文献	249
第十七 癌的胎儿性同工酶	东野 一彌 253
Ⅰ、前言	253
Ⅱ、癌胎儿同工酶研究的经过和现状	254
Ⅲ、从酶偏倚所看到的致癌机理	256
Ⅳ、胎儿性酶偏倚在癌并非特异的?	257
Ⅴ、与胎儿化不同的酶偏倚	258
Ⅵ、各种酶的同工酶谱型的偏倚	259
Ⅶ、关于硷性磷酸酶	259
Ⅷ、结束语	272
文献	273
第十八 宿主对癌细胞的免疫反应——主要关于实验领域	橋本 嘉幸 279
Ⅰ、前言	279
Ⅱ、癌细胞抗原	280
Ⅲ、宿主对抗原细胞的免疫反应	282
Ⅳ、生癌和免疫反应	286
Ⅴ、患癌机体的免疫反应	287
Ⅵ、对癌细胞免疫反应的研究	291
Ⅶ、结束语	291
文献	291
第十九 应用 BCG 细胞壁骨架(CWS)的癌免疫疗法	東 市郎 山村 雄一 293
前言	293
Ⅰ、应用 BCG 细胞壁骨架(CWS)的癌免疫疗法的免疫学基础	295
Ⅱ、BCG-CWS 对实验肿瘤系的抗肿瘤活性	298
Ⅲ、BCG-CWS 在人癌免疫疗法方面的应用	303

Ⅳ、研制新型免疫疗法佐剂	310
结束语	312
文献	313
第二十 关于功能性肿瘤的问题——重点讨论产生异位性激素的肿瘤	
井村 裕夫 中井 義勝 深瀬 正晃 服部 正宏 中尾 一和 隠岐 尚吾 吉见 宏樹 末岡 悟 松倉 茂 平田結喜緒	316
Ⅰ、什么是功能性肿瘤	316
Ⅱ、关于产生异位激素的肿瘤	317
Ⅲ、关于产生异位激素的肿瘤以外的功能性肿瘤	334
Ⅳ、小结	335
文献	335
第二十一 癌化学治疗剂的起源	梅沢 浜夫 338
Ⅰ、最近的癌化学治疗研究的起源	338
Ⅱ、抗癌抗菌物质治疗药的发展	339
Ⅲ、癌化学治疗效应的起源	353
Ⅳ、提高对癌的免疫功能有效的小分子物质	354
Ⅴ、对癌治疗有用物质的来源	356
结束语	357
文献	358
第二十二 最近在癌研究方面的几大进展	杉村 隆 三轮 正直 佐藤 茂秋 364
第二十三 关于癌研究的问题与回顾	杉村 隆 374
第二十四 癌的基础研究和临床研究	山村 雄一 382
Ⅰ、癌生物学和医学的关系	382
Ⅱ、致癌和癌的预防	384
Ⅲ、对癌的治疗的期待和回顾	385
Ⅳ、结束语	387
第二十五 在日本建立并保持的人癌细胞培养株	大星 章一 関口 守正 388
第二十六 关于研究癌用的实验动物纯种保存问题	山本 正 418
Ⅰ、前言	418
Ⅱ、纯系动物的培育和大量生产体制的建立	419
Ⅲ、实验动物的种系保存	422
第二十七、无胸腺小鼠在肿瘤研究中的应用	下里 幸雄 428
Ⅰ、序言	428
Ⅱ、日本的无胸腺小鼠	429
Ⅲ、人体肿瘤的移植	429
Ⅳ、移植人体肿瘤的增殖和转移	432
Ⅴ、移植肿瘤的组织形态	434
Ⅵ、移植瘤的功能	436
Ⅶ、用移植肿瘤进行治疗试验	439
Ⅷ、致癌和肿瘤形成	444
Ⅸ、结束语	445

文献	446
第二十八 应用地鼠胚胎细胞检查化学致癌物质的快速鉴定法	448
I、前言	448
II、实际鉴定	448
III、分析的应用例	455
IV、结束语	455
文献	456
第二十九 应用动物检查致癌性的方法	457
I、动物实验的意义	457
II、致癌实验法	457
III、特殊致癌实验法	461
IV、评价的问题点	462
第三十 癌研究随感	470
赤堀 四郎 马场 恒男 藤井 隆 藤森 正雄 広野 岩 入江 英雄 石田名香雄 贺田 恒夫 掛礼 堅 角永 武夫 小林 博 近藤 宗平 三浦 義彰 村松 正実 永田 親义 長与 健夫 及川 淳 小野江為則 佐藤 春郎 高橋 泰常 山田 正篤 杉村 隆	

第一 癌症的流行病学所作出的贡献

廣畑 富雄

癌症的流行病学历史较短，在过去大约 30 年中间，是以英、美为中心而发展起来的。流行病学的对象是人群，对于研究结果的解释无需考虑到感受性上的差异问题。流行病学包括描述流行病学和分析流行病学。但是为了真正探索病因，就必须靠分析流行病学方法。在流行病学上，已肯定了肺癌和吸烟的因果关系。另外，象在本文中详细叙述的那样，已阐明了各种化学物质对人体的致癌性，但正象一般所认为的一样，如果大多数癌症是由于环境因素而发生的，那么今后有待阐明的领域将是相当广泛的。

I、前 言

以慢性疾病为对象的流行病学研究历史较短，本来流行病学是以传染病(流行病)为对象而发展起来的。以癌症等慢性疾病为对象的流行病学的进展主要是在第二次世界大战以后，以重视实验主义的英、美为中心取得了迅速的进展。在癌症的领域里，1950 年和 1952 年 Doll 和 Hill 发表了关于吸烟和肺癌的堪称古典的优秀研究著作。1957 年 Court Brown 和 Doll 又发表了以关节强直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)病人为对象而阐明的射线和白血病的关系，这是古典的研究。从这些初期的研究开始，到目前，已经发表了大量的流行病学研究资料。我们来看一下国际肿瘤研究所 [International Agency for Research on Cancer (IARC)] 的 Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology³⁾ 就可以知道，现在全世界在进行的癌症流行病学研究有 900 多项。

流行病学与其他学科领域不同，似乎尚不太被人们理解。因为“蛋白质、核酸、酶”的读者之中，非医学界的人士很多，所以也就更是如此。因此，为了能大致了解癌症的流行病学，特此举出以下一些可作为参考的书籍。对流行病学全面阐述的成书有 Mac Mahon 等著作的《Epidemiology, Principles and Methods》⁴⁾，人们对它有很高的评价，该书也有日译本⁵⁾。癌症的流行病学研究当中，对放射线致癌有更广泛的研究，作为综述，有以本文作者为主要执笔人所汇总的国际放射线伤害科学联合委员会的报告书(由 Hirohata 简要整理的资料)。另外，美国的所谓 BEIR report⁸⁾也是评价很高的。关于吸烟与肺癌和其他损伤健康的作用《Smoking and Health》⁹⁾是有名的著作。这是原来未曾参与的对该问题持中立立场的临床、病理、药理、流行病学、统计学等 10 名专家所作的综述，认为吸烟很明显是肺癌的主要原因。关于各种化学物质的致癌性，动物致癌实验的结果以及所收集的流行病学证据等资料，IARC 出版了专集¹⁰⁻²³⁾，到 1977 年末，对大约 350 种物质进行了评价。

由于篇幅所限，下面只阐述流行病学的方法论，癌症病因研究中流行病学的位置，以及各种化学物质的致癌性，吸烟等天然环境因素的致癌性等流行病学研究的任务等问题。

II、流行病学方法论

什么是流行病学研究,简而言之,流行病学是研究人类疾病频度的分布及决定因素(Mac Mahon⁴⁾)。流行病学的对象是人群,人类以外的动物并非对象。流行病学是研究疾病在人类、各种人群中如何分布的,进而研究是什么原因引起那样的疾病分布,病因是什么。前者称为描述流行病学,后者称为分析流行病学。简而言之,描述流行病学只是用以确立什么是病因的假说;而为了确定病因,必须靠分析流行病学的方法。因为描述流行病学方法简单,既不费钱,又省时间,所以在日本,描述流行病学的研究比较多。但是在确定病因时,描述流行病学,除了可疑为病因的因素之外,并不能否定很多其他因素参与的可能性。因为,它只能提示病因,所以分析流行病学就显得非常重要了。下面将分别地叙述描述流行病学和分析流行病学。

1. 描述流行病学

对于疾病的频度(死亡率、发病率、患病率)进行详细的考查,便可以看出,在人类的各种人群之间,有着显著的差异。以人为对象的研究工作,一般不能进行实验,特别是象癌症那样严重的疾病更是如此。因此就必须根据各种条件,对疾病频度分布上有差异的人群进行研究。考虑有以下一些条件,即年龄、性别、住处(国、县、郡等)、人种、宗教、婚姻状态、职业、时间(时间趋向等)、移民等等。

对于这些,可以举若干例子加以说明。癌症死亡率在不同国家相差很大。根据濑木等对世界 24 个国家死亡率的一系列研究²⁴⁾,可以了解到如果是象致命的肺癌那样,其死亡率和发病率(某一期间内新患癌症病人的比例)可以认为是大致相等的。但并非完全这样,致命率(在新的癌症病人中死亡的比例)低的,例如,甲状腺癌等,死亡率就不能正确地反映患病率。《五大洲的癌症发生》^{25,26)}(Cancer Incidence in Five Continents)汇总了世界各地登记的癌症发病率。

图 1-1 表示乳腺癌的国别、年龄调整死亡率(将老年人口的多少等人口与年龄构成的差别进行了调整的死亡率)。日本在表内 24 个国家中最低,较欧美各国出现显著的低值,与最高的荷兰相比,不过是其 15%而已。而在欧美乳腺癌一般为女性癌症死亡的首位。那么是什么因素对日本妇女的作用弱,而对欧美妇女作用强,而在乳腺癌的死亡率上产生这样大的差别呢?只要略加思考,就会想到很多可能的因素。亦即这一研究,对于建立有关病因的假说是很有用的。

其次,图 1-2 是日美两国观察的不同年龄乳腺癌发病率的分布。乳腺癌的发病率随年龄而增加,但并非一直上升,而是在 50 岁左右又有所下降。日美两国乳腺癌发生频率的显著差异是在该时期以后出现的。这些事实,对于建立下述假说是有帮助的。即把乳腺癌大致分为绝经期前和绝经期后,绝经期后的乳腺癌的发病因素在日本与欧美是不同的(例如雌激素、营养等)。

Mason²⁷⁾等将美国分为州,或更分为县,按不同的县观察了各种癌症死亡率的地理分布。看一看这种分布,根据地区间环境因素差异,就能设想出病因的假说。例如,皮肤癌(黑色素瘤等)的死亡率,在美国的东部、中西部、西部都是以压倒优势的集中在这些地区的南方,使人怀疑致癌因素和纬度有关(如紫外线)。但一般是,虽然某种癌症的地区分布和某种因素的地区分布相类似,两者有地区性的正相关,但这也只能提供出

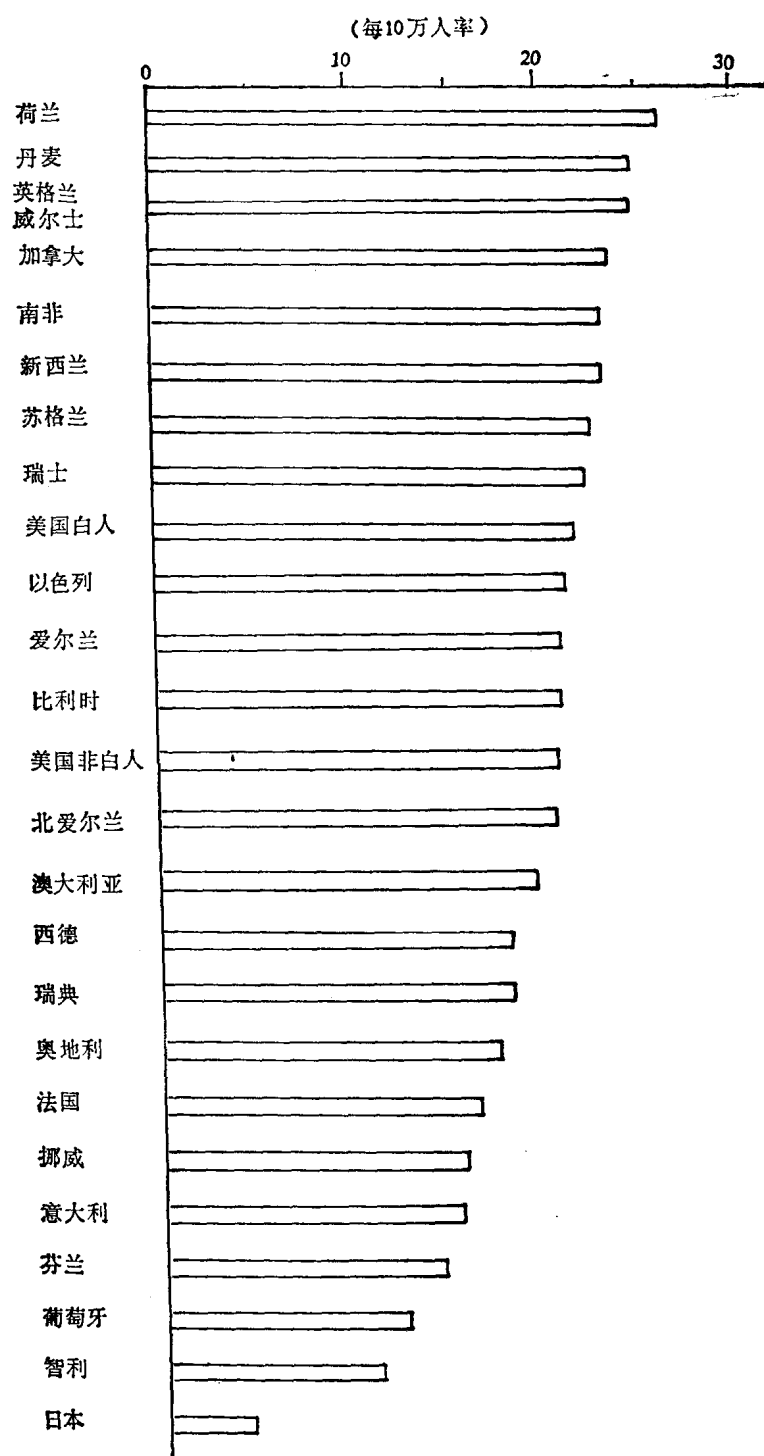


图 1-1 乳腺癌(女性)年龄调整死亡率的国际间比较(1966~1967)
资料来源: 濑木等

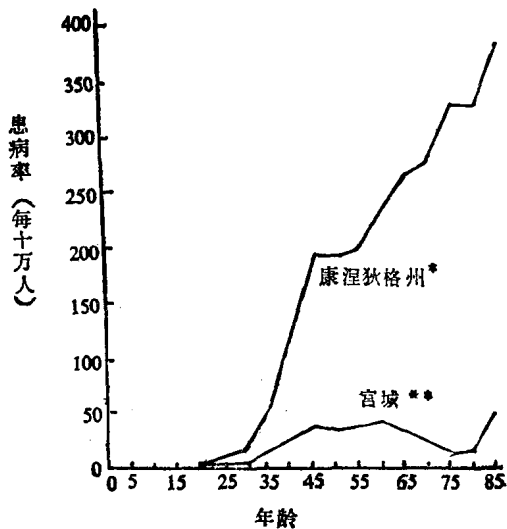


图 1-2 乳腺癌（女性）各年龄组发病率
美国与日本
* 1968~1972 年
** 1968~1971 年

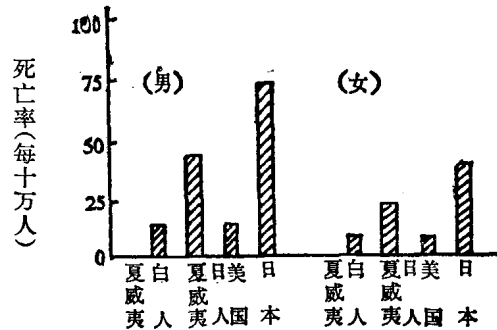


图 1-3 胃癌年龄调整死亡率的国际间比较
资料来源：广畑

该因素也许是该种癌症的病因的假说而已。之所以这样，因为除了该因素之外，显示地区性正相关的因素很多，或则是不可胜数。另一方面，该病因如无地区性相关时，一般可将它从有力的病因当中排除掉。例如，皮肤癌也和其他癌同样是多种病因的，如果紫外线照射是有力的致癌因素，则紫外线强度的地区分布与皮肤癌的地区分布不可能是无关的。

与地区性相关相类似的是时间趋势 (time trend)，某一部位的癌症显示有随时间消长的倾向时，视为其有力的病因也应该显示有同样的倾向。两者虽然是正相关，但也可能是偶然现象。因为，随时间的推移，与癌症一同消长的因素很多，某种癌症和某种因素在时间上虽然有正相关，但不能说两者有因果关系。显然，这只能限于提供病因上的假说而已。

例如，看一看吸烟与肺癌的关系。如果吸纸烟是肺癌的有力病因，与近年来肺癌异常增加的同时，则应当看到其消费量也有大的增加倾向。两者虽然显示同样的时间趋势，但除纸烟消费量之外，近年来增加的因素很多 (例如汽车、工厂、医疗设施等)，单从时间趋势的一致也肯定不了什么。

在描述流行病学中，移民的研究是非常有趣的。已经谈到，癌症的发生频度在不同国家有很大差异。这是由于遗传的因素还是由于不同国家各自的环境因素的差异呢？这是一个很有意思的问题。虽然移民与本国的人们在人种上大致相同。然而，他们却要接触到移民地的不同的环境因素。因而，考虑环境因素的影响时，移民的研究是很重要的，这时，作为移民地的环境因素有很多是可以考虑到的。当然这种描述流行病学研究只能对建立假说有用处。

图 1-3，是夏威夷日人，夏威夷白人与日本、美国胃癌的年龄调整死亡率所做的比较 (广畑²⁸⁾)。众所周知，在日本胃癌非常多，但夏威夷日人则减少到日本的 55~

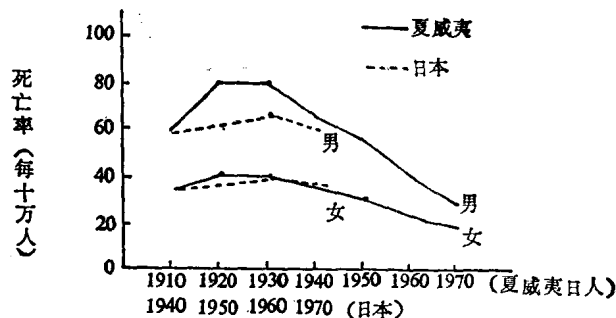


图 1-4 胃癌年龄调整死亡率的时间趋势 (time trend)
(日本与夏威夷日人)

60%。再看一看时间趋势,胃癌有全世界性显著减少的倾向,夏威夷日人也不例外,过去五十年间显示有同样的倾向(廣畑²⁹⁾)。图 1-4 是将日本人的该病时间趋势和夏威夷日人的,错开三十年重叠起来作成的,如果日本的最近的减少倾向继续下去,则到公元 2000 年左右可以预测,日本的胃癌将和现在的夏威夷日人一样,有可能减少到大约现在的一半。这虽然并没有确实的根据,但却是很有趣的事。

2. 分析流行病学

分析流行病学是鉴定病因假说的,前面已经谈到,即决定什么是病因。与描述流行病学不同,一般需要有特殊的设计。在实行上,较之描述流行病学需要经费,时间和人力。但流行病学的中心是分析流行病学。

分析流行病学大致分为病人对照研究 (case-control study) 和队列研究 (cohort study)。表 1-1 是其简化表,将人群分为和病因接触的和未接触的,患病的与未患病的。队列研究是选定接触过可疑病因的人群和未接触过的人群,并对其进行追踪观察。如果可疑因素即真正的病因,当然暴露群这一方患该病的频度(发病率、死亡率等)应当是高的,即 $A/(A+B)$ 应较 $C/(C+D)$ 为高。两者之比称之为相对危险性(relative risk)。相对危险性就是表示接触病因的与未接触病因的相比,患该病(或死亡)的危险性的增高倍数。另一方面, $A/(A+B)$ 和 $C/(C+D)$ 之差称为归属危险性(attributable risk),它表示由该病因而患病(或死亡)的绝对频度。

表 1-1 病人、对照研究与队列研究的四格表

	疾 病 有 无		
	病 人(例数)	非病人(例数)	
病因 接 触 者(例数)	A	B	A+B
非接触者(例数)	C	D	C+D

$$\text{病人、对照研究} \quad \frac{A}{A+C} \text{ vs } \frac{B}{B+D}$$

$$\text{队列研究} \quad \frac{A}{A+B} \text{ vs } \frac{C}{C+D}$$

举吸卷烟与肺癌的问题作一下具体的说明。在队列研究,分为吸烟者(病因暴露群)和非吸烟者(病因非暴露群)进行追踪,求患肺癌的危险性。根据 Hammond³⁰⁾ 的研究,吸烟者的肺癌死亡的危险性远远大于非吸烟者。吸 40 支以上的吸烟者与非吸烟者相比,相对危险性约达 17 倍(35~84 岁),于是归属危险性每十万人每年约为 190。

病人对照研究与队列研究相反,是从该疾病的有无出发,即选定该疾病的病人群和非病人群,求暴露于可疑病因因素的人的比例。如果该因素是真正的病因,则病人群中暴露者的比例必然大于非病人群的暴露者。在病人对照研究,一般得不到归属危险性,但能求得相对危险性(正确的说,是 relative odds)以吸烟与肺癌的关系来说,例如 Doll 及 Hill 的研究,吸 50 支以上的吸烟者较非吸烟者,其相对危险性高 28 倍。

III、流行病学在癌症研究中的位置

1. 临床与流行病学

流行病学研究是以人为对象,考查人群中疾病的分布状态,从而提出关于病因的假说。应用分析流行病学鉴定该假说,探讨它是否真正的病因,在上面均做了阐述。但关于病因的假说,只从描述流行病学是得不到的,也可以从流行病学以外的领域,即临床医学、病理学、生物化学等许多领域来获得。

其中,临床医学因和癌症病人直接接触,所以具有特别重要的作用。这是开辟了致癌研究的第一步。回顾 Percival Pott 开创的阴囊癌病人的观察就足够了。他看到阴囊癌病人之中扫烟囱的人多,考虑是否烟囱的煤烟诱发了阴囊癌。

直接诊断和治疗癌症病人的临床医生只要是细心的话,就能够获得有关癌因素的重要启示。例如,从年轻肺癌病人的职业履历,了解到该人以前曾经在毒气制造工厂工作过,从而怀疑接触过路易毒气是否是肺癌的病因³¹⁾。这就制出该工厂职工的队列,并进行追踪观察,果然追究出在路易毒气的接触者当中,肺癌发生的频度很高³²⁾。

更进一步,如果病人患的是非常少见的癌症,即或仅仅是数例病例报告,则其以前的接触史也有重要的意义。调查一下少数的阴道癌病人,知道病人胎儿时期在母体内时,通过母体曾与己烯雌酚接触。因此,高度怀疑两者的因果关系³³⁾。肝脏的血管肉瘤虽然是少见的疾病,但了解到数例病人以前曾经在氯化乙烯工厂工作过³⁴⁾。因肝脏血管肉瘤少见,故虽是仅仅数例报告,仍可成为怀疑其因果关系的证据。

此外,流行病学研究,决不是流行病学家所专用的,分析流行病学的病人,对照研究和队列研究,流行病学以外领域的研究人员也不是不能做的。例如,前述的毒气工厂职工的队列研究是内科学教研室所进行的工作³²⁾。在放射线致癌的流行病学研究当中,放射学教研室所起的作用也是很大的。

2. 意义

流行病学研究的最大特点是以人为对象。如果是以人为对象研究,就可能将其结果直接应用于人。自然,在致癌实验,种甚至系之间的感受性的差异是很大的。根据动物实验的结果,如何推测人群的危险性,从来就是问题的焦点。表 1-2 是笔者关于放射线致癌就其流行病学研究的意义进行了阐述,可以说基本上是对总的致癌方面所做的叙述。

3. 困难和局限性

流行病学研究是非常重要的,但在进行这种研究或评价时,必须明确地认识到这种研究的局限性及其存在的问题,试列举如下。

A. 描述流行病学,如前所述,只能提供病因的假说。

B. 分析流行病学一般需要经费、时间和人力。癌症的发生频度决不会很大,所以在队列研究至少必须追踪数百人以上。另外,若考虑到癌症的潜伏期,除白血病以外,

表 1-2 放射线致癌的流行病学意义

放射线的致癌作用,也像一些环境因素确属人类癌症的原因一样,已由人群的研究作了很好的评价。由于在人类与其他种、系之间致癌的敏感性有很大差别,实验动物的研究所提供的报告主要是质的而不是量的意义。一般的癌变机理,特别是放射线的致癌作用尚不十分清楚从最初的原理去推断它对人类放射作用的范围。所以,重要的是从流行病学研究获得的经验性资料。

长达十年、二十年、三十年,则需要多年的追踪,所谓回顾性队列研究 (retrospective cohort study)。如果可能,则不必要等待多年^{4,5)}。

C. 因为是以人群为对象的研究,所以和动物实验不同,不能让人与可疑的病因因素按设计所想去接触或不去接触。需要寻找自然接触和未接触的人群。以放射线致癌为例,一般是接触的人群非常少。所以必须从遭到原子弹爆炸、或从因特殊的疾病而接受放射治疗的人群中来寻找。

D. 接触群和非接触群,仅在成为问题的因素上有所不同,但对于其它可能考虑到的危险因素也必须加以比较。实际上,这一点常常会遇到困难。因为有某种“偏差”(bias),本来无关的看来好像有关 (positive bias),或则虽然有关而看来却象无关 (negative bias)。

E. 因为有D项所说的问题,即或是分析流行病学,一项研究也是不够的。作为对象的人群,时间和场所发生了改变,观察是否仍能取得同样的结果是非常重要的。这时,相对危险性越大,以及越存在明显的量反映相关,则说明具有真正的关系。此外考虑为该病病因的因素,从生物学角度来看,是否能被理解也是重要的。

IV、各种化学物质的致癌性

目前,已了解到很多物质有致突变性。但是致突变性并非直接与动物实验的致癌性一致。由于进行动物实验上的限制,很多的物质虽然了解其致突变性,但不了解其对动物的致癌性。同样,动物致癌实验与人类致癌性的流行病学研究之间也是这样的。动物实验知道其致癌性,但不能就说在人体有致癌性。人类的资料是必要的,但由于各种限制,只不过是了解少数的物质。到目前为止,认为对人有致癌性的或可疑的物质,根据IARC的综述^{10~23)}列于表1-3。

如前所述,以人群为对象的流行病学研究有各种各样的困难。克服的方法之一,是设计一种像工厂职工健康手册那样的东西,记录在何种车间工作过(亦即接触过哪些物质)以及健康状态表现。另外,考虑到癌症的潜伏期要经过多年,因而最好是建立一个组织,对各种工厂的职工,在其退休之后,也能进行追踪管理。而且,非常重要的一点是从事流行病学专业的人其绝对数在世界上是不够的,特别在日本更是少得很。根据表1-3,以有限的篇幅加以说明。