

## 第60回総会特別講演

## 肺結核と肺癌の疫学的考察

青木 国雄

名古屋大学医学部予防医学

受付 昭和60年10月16日

The 60th Annual Meeting Special Lecture

EPIDEMIOLOGICAL STUDY ON PULMONARY TUBERCULOSIS AND LUNG CANCER

Kunio AOKI\*

(Received for publication October 16, 1985)

The objective of this study is to determine what type of correlations, if any, exists between pulmonary tuberculosis and lung cancer from the epidemiological point of view, and to detect some common and/or specific risk factors to both tuberculosis and cancer. Because the coexistence of lung cancer among pulmonary tuberculosis patients has frequently been reported from various areas in Japan and other countries, and there has been an interesting hypothesis on the relationship between both diseases since the beginning of this century.

The results are as follows:

1. In the death certificate studies, the deaths from lung cancer have had a significantly high prevalence rate of advanced tuberculosis in both Japan and USA.
2. In the autopsy series in 1974-1982, Japan, the cases diagnosed as lung cancer pathologically have had a significantly high rate of advanced pulmonary tuberculosis, but not high rate among the other diseases such as gastric cancer, heart and cerebrovascular diseases.
3. The cumulative death rates up to 84 years from birth or 5 years of age were estimated based on the age-sex specific death rates of tuberculosis and cancer in Japan. The estimated cumulative combined rate of tuberculosis and cancer was approaching 20 % of the birth cohorts born between 1950 and 1975 for males and 15 % for females, and there is no significant difference in the rates between the birth cohorts. These proportions were very similar to those of England-Wales, Scotland and New Jersey in USA. During the period of 1950 to 1980, the death rate of tuberculosis decreased markedly, while those of lung cancer steeply increased. And the death rates of other cancers have been stable or showed only minor changes.
4. The lung cancer patients have had a significantly high rate of previous history of pulmonary tuberculosis in Nagoya city, Japan and the same results were observed in Philadelphia, USA.
5. All tuberculosis patients newly registered in Nagoya, 1979-82 were followed up until 1983. Significantly high incidence of lung cancer were observed. In Philadelphia, USA and Denmark, the same results were obtained.
6. About 200 cases with coexistent tuberculosis and cancer in the lung were examined

\* From the Department of the Preventive Medicine, Nagoya University, School of Medicine, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466 Japan.

clinico-pathologically, especially to clarifying temporal and locational relationship of two different type of lesions, and to speculate carcinogenesis on the background of tuberculosis. No specific association was found in the studies. Tuberculosis preceded cancer, and most cancer lesions occurred independent of pre-existing tuberculosis lesions.

7. The relationship between external factors such as INH intake and repeated radiations at the time of diagnosis, which seemed to be carcinogenic exposures, was examined, but no specific relation was observed.
8. Proportion of smokers in the cases with lung cancer was slightly higher than the general population, but smoking seems to play a significant role of lung cancer considering age at starting smoking and cumulative amount of smoking for each patient.

However, it is also difficult to explain excess incidence of lung cancer among the tuberculosis patients by smoking alone.

The above results suggest that excess incidence of lung cancer among the tuberculosis patients is not deniable, but the causative mechanism between two diseases does not seem to be simple.

There may be two hypotheses for explaining these epidemiological phenomena; one is genetic theory, that is, there are some fraction of susceptibles among the birth cohort, who are very susceptible to both tuberculosis and cancer. They will die from cancer in later life, when they did not die from tuberculosis in earlier life, which was already presented by Coglan and others.

The other is that those who have had advanced tuberculosis in earlier life may have high probability to succumb to not only tuberculosis, but also cancer. One of the possible reasons is that they may have had distorted immuno-response and/or modified metabolic processes caused by some stimuli from tuberculosis lesions before establishment of complete defense system in childhood. While those who infected with tubercle bacilli in the adulthood may have low probability of having such susceptibility by their complete recognition of external agents.

However, both hypotheses are not endorsed by any definite biological evidences. In connection with host factors, we observed low serum cholesterol level among the advanced tuberculosis and cancer cases in two or three years before onset of the disease. Serum cholesterol is closely associated with nutritional conditions in earlier life, which may relate to modify the defense mechanism

## はじめに

結核と癌の合併については、古くは antagonistic な学説があったが、近年結核患者が高齢化するにつれて、癌、特に肺癌の合併がしばしばみられるようになり、両者の合併が全く偶然なのか、特異的な因果関係にあるかの論議にしばられてきている<sup>1)</sup>。

既に1902年、英国の Coglan は長年の死亡統計の解析から両疾患の間に密接な関連があるとの仮説<sup>2)</sup>を提出している。それは、「England-Wales」では全死亡中に占める「結核と癌」死亡の割合は、1841年から1881年に出生した各出生コホートの15~75歳の間では22~23%

ではほぼ一定である。職業と生活水準が同じような人間集団では、かつて結核死亡率が高率なグループは、結核が減少するとともに癌死亡が増加し、高率を示すが、一方結核死亡率の低かったグループでは、その後の癌死亡率も低い水準に止まる。つまり、癌は結核の特異的な後継者である。若い年齢で結核で死亡しなければ、高年齢で癌死亡する一定の割合の感受性者がいる」という仮説である。この疫学的現象はその後 Cherry<sup>2)</sup>, Campbell<sup>2)</sup>らにより追認され、両者の因果関係が論議されている。Haybittle<sup>3)</sup>は1962年、この割合を各出生年の人口で訂正して計算し、「結核と癌」による死亡は男女とも出生者の約18%であり、他のどの病の組合せもこうした関係を

示さなかったと報告している。結核の減少とともに癌死亡が増加するが、先進各国とも癌死亡の増加の大部分は肺癌であり、肺という同一の臓器の癌が増加することも興味深い事実である。近年の肺癌激増の原因はシガレット喫煙と密接に関連しているが、喫煙のみで説明できない部分も少なくない。

そこで「結核と癌」特に肺癌死亡との統計学的関連が現在でもみられるかどうか、結核患者に肺癌合併率が真に高率かどうか、その原因は何かについて疫学的検討を試みた。

結核と癌（肺癌）の関連についての疫学的検討

結核と癌（肺癌）の関連を検証する疫学的研究として以下のものが挙げられる。

- (1) Englaht-Wales でかつて観察されたような統計学的関連が現在でも、日本を含めて各国で認められるのか。
- (2) 肺結核および肺癌死亡者にそれぞれ相互の合併頻度が高いのか。その risk の大きさはどの程度か。
- (3) 結核患者集団を追跡調査して、肺癌の合併がどれくらい観察されるか。
- (4) 結核、肺癌合併例では、両者の病変の間にはどのような関連が認められるか。
- (5) 結核と肺癌に共通する発生要因があるのか。あればどのような関係にあるのか。

こうした関連性はすべて疫学的に検証できるわけではないが、関連領域の研究を参考にしながら、両者の関係

を考察してゆきたい。

「結核と癌」死亡の全死亡に占める割合

ある人間集団における「結核と癌」死亡の全死亡に対する割合は、年度ごとに単純に除して算出もできるが、より正確には、ある年度に出生した全員を、一生追跡してその集団での累積死亡を算出することができれば比較が可能である。実際には前向きに一生の追跡は不可能であるので、ここでは我国のある年度の全出生コホートについて、その年度の性、年齢別死亡率<sup>4)</sup>で今後順次死亡していくと仮定して生涯死亡割合を計算し、比較してみた。資料の関係で84歳まで累積した。各出生コホートは戦争、災害、疾病などで成人期までの死亡率が若干異なるが、各出生コホートの全死因累積死亡率は非常に規則正しい変化を示していたので特定疾患の累積死亡率の年次推移も比較的規則的と考えた<sup>5)</sup>。

そこで1940年から1975年の35年間の死亡統計を利用し、5年ごとの同年出生コホートについて84歳までの累積死亡率を計算した。Fig. 1はその年次推移をみたものである。1940~1975年の間は年次的には全死亡率に著しい変化があったにもかかわらず、各コホートの「結核と癌」死亡の累計値の全出生者に対する割合は、男、約20%、女、約16%ではほぼ同率であったことである。

Fig. 2はその年齢別累積死亡頻度を示している。各年10万人の出生コホートで1940年出生群は青壮年期の結核死亡が多いため40歳までに死亡数は急激に上昇するがその後の増加（主に癌によるもの）は少ない。1955年以降は

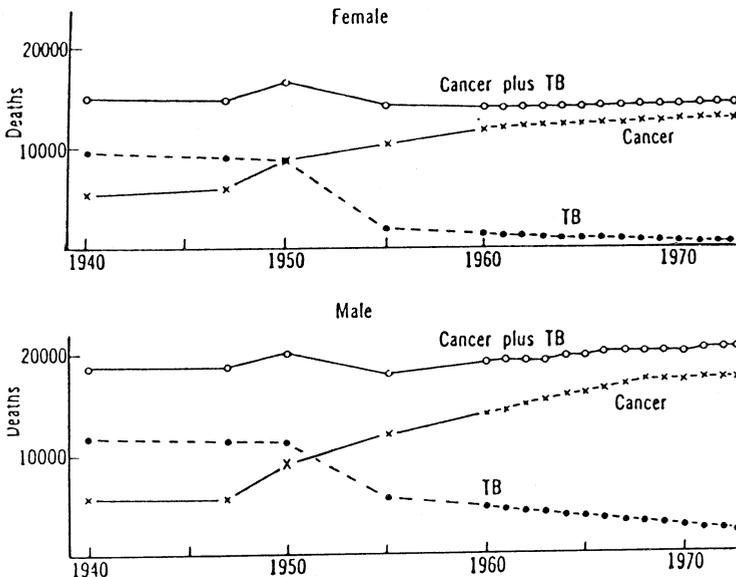


Fig. 1. Cumulative number of deaths from cancer of all sites and tuberculosis in birth cohorts (5 to 85 yrs.).  
Males, Japan

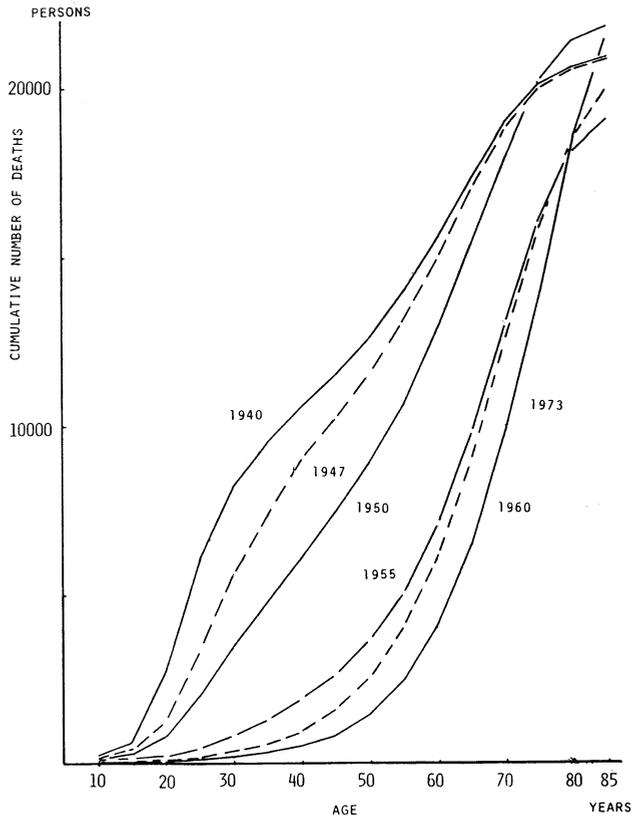


Fig. 2. Cumulative number of deaths from cancer, all sites and tuberculosis (Male-5 to 85 years old).

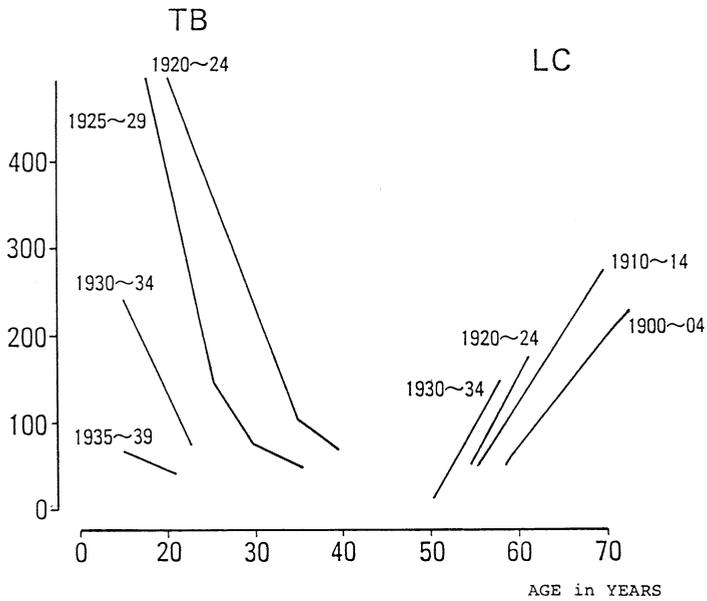


Fig. 3. Changing pattern of age-specific death rates of tuberculosis and lung cancer by birth cohort per 100,000, Males.

Table 1. Proportions of Successive Birth Cohorts Dying from All Forms of Cancer and Tuberculosis in Different Countries

(Mercer)

People born between given dates (approximately)	% Dying from CANCER	% Dying from TUBERCULOSIS	% Dying from CANCER or TUBERCULOSIS
ENGLAND and WALES			
1841-50	6.3	12.0	18.3
1851-60	7.6	10.5	18.1
1861-70	8.8	9.1	17.9
1871-80	9.9	7.9	17.7
1881-90	10.9	6.6	17.5
1891-00	12.7	5.5	18.1
WALES			
1841-50	5.4	12.0	17.4
1851-60	7.0	10.2	17.2
1861-70	8.4	8.4	16.8
1871-80	9.3	7.5	16.8
1881-90	10.4	6.9	17.3
1891-00	11.4	5.8	17.2
SCOTLAND			
1851-60	6.1	13.5	19.6
1861-70	7.3	11.5	18.8
1871-80	8.6	9.8	18.4
1881-90	9.9	8.5	18.4
1891-00	12.9	6.9	19.8
IRELAND			
1851-60	4.5	15.3	19.8
1861-70	5.7	14.2	19.9
1871-80	7.0	13.0	20.0
1881-90	8.2	12.1	20.3
1891-00	10.4	10.1	20.5
PENNSYLVANIA and NEW JERSEY			
1851-60	8.0	8.4	16.4
1861-70	8.6	7.6	16.2
1871-80	10.0	6.3	16.3
1881-90	11.0	4.9	15.9
1891-00	12.3	3.7	16.0

青壮年期の死亡数（主に結核死）は少なく、60歳以上で癌死亡が急増してくる。そして80～84歳での累積死亡数は出生コホート間であまり差はない。つまり、若年で結核死の減少が、高齢の癌死亡の増加で補われ85歳前後で同率近くなる。増加した癌は部位別にみて肺癌が多かった。肺癌を除く他の部位の癌の合計は各出生コホートともあまり変りないか、若干減少傾向を示す。肺癌が主体に増加していることは世界各国でみられる。

女子は累計値が16%と男子より4%も低い。これは80

歳以上の生存者が20%前後で、男子の2倍以上近くあること、年々平均死亡年齢が後退していること、外因曝露が少ないことなどの要因がある。男に比べ、結核死亡率が低率なことが差を大きくしているようである。

1940年から1975年までの年間出生数は男女とも80～100万人前後で分母は小さくない。「結核と癌」の84歳までの累計死亡数が各年度間で類似しているの、死亡統計にある程度の誤差があったとしても、偶然以上に安定した数値と考えざるをえない。男女合計してみると、Engl-

land-Walesの頻度とほぼ同じであるのも興味深い。Fig. 3に結核の減少と肺癌の増加を出生コホート別、年齢別に示した。

最近 Mercer<sup>6)</sup>は England-Wales, Wales, Scotland, Ireland, 米国 Pennsylvania-New Jersey 州の5地域で癌と結核死亡の全死亡に占める割合を算出している (Table 1)。1841年から1900年までの6つの出生コホートを今日まで累積した死亡割合は地域で多少異なるが、16~20%という類似した頻度であった。米国がやや低い値であるが、経過した年代を考えると差はないと言ってもよいかもしれない。

### 死亡者における結核・肺癌合併頻度

#### 1. 死亡診断書における検討

我国の1967年の全死亡個票を許可を得て再検討した。肺結核を死因とする89歳以下の13,344例 (男8,937, 女4,407) について、合併死因に肺癌のあるものを選ぶと男59, 女19例あった。このうち誤診を考慮して肺結核の罹病期間が2年以上で肺癌が合併した例は男5,929, 女2,884例中で男17例, 女3例である。一般集団の肺癌死亡率は男10万対12, 女5.0であったので、こうした確実に合併した例のみを計算しても男20倍以上, 女30倍以上の risk となる (Table 2)。我国をいくつかの地域ブロックに分けて

**Table 2.** Frequency of Lung Cancer among the Deaths due to Pulmonary Tuberculosis in Japan, 1967  
(Death certificate study)

Sex	pulmonary TB deaths	Lung cancer (per 100,000)	Adjusted death rate of lung cancer in Japan (1967)
M	8937	59 (660)	12.0
F	4407	19 (431)	5.0
Duration of initial diagnosis to TB death	Male TB (LC)	Female TB (LC)	Total
> 2 years	5929 (17)	2884 (3)	8813 (20)

**Table 3.** Coexistence of Pulmonary Tuberculosis and Lung Cancer among the Autopsied Cases in Japan, 1974-1982  
(Based on the data from Urano)

	age in years					total
	30-	40-	50-	60-	70-	
M						
PTB	94	269	471	662	1078	2574
LC	0	2	13	35	52	102 *
Cerebrovascular lesions	617	1576	2242	2935	4048	11418
LC	1	3	20	29	54	107
Ischemic H. D.	93	335	955	2020	3129	6532
LC	1	1	15	32	69	118
F						
PTB	78	144	254	289	428	1193
LC	0	1	5	9	9	24 *
Cerebrovascular disease	279	790	1315	1923	3215	7522
LC	0	2	4	4	29	39
Ischemic H. D.	30	87	252	875	2182	3426
LC	0	0	0	9	23	32

PTB; Pulmonary tuberculosis  
LC ; Lung cancer

\* P < 0.01

**Table 4.** Lung Cancer Mortality in Males, 25 Years and Over among General Population and among Persons in the City TB Registry (Philadelphia '62)

Age Group	Male LC mortality Rate per 100,000		Male in TB Registry 1962		LC deaths in TB Reg.		Expected LC death	
	White	Non wh.	White	Non wh.	Wh.	Non wh.	White	Non white
25-34	6	7	95	172	0	1	0.01	0.01
35-44	15	26	240	377	1	1	0.04	0.10
45-54	68	91	435	345	6	3	0.30	0.32
55-64	226	265	548	286	5	7	1.26	0.76
65-74	383	309	353	117	8	2	1.35	0.36
75-	386	200	126	44	3	0	0.49	0.09
Total	547	138	1797	1341	23	14	3.4	1.6
Mortality Ratio							6.7	8.6
95% Confidence Limit Ratio upper limit							9.6	13.7
lower limit							4.0	4.0

**Table 5.** Observed and Expected Non TB Deaths among Persons Alive Registered as New Cases of Tuberculosis in 1955

	Ist 4 years (1955-59)			Successive 4 years (1960-63)		
	Obs.	Exp.	O/E	Obs.	Exp.	O/E
Total	119	119.0	1.00	89	89.0	1.00
White						
Lung Ca.	14	4.6	<u>3.04</u>	4	4.7	0.85
Digest. Ca.	10	8.4	1.19	4	5.5	0.73
Heart Dis.	33	55.0	0.60	38	40.0	0.95
Others except Ca.	52	43.3	1.20	36	32.7	1.10
Non White						
Total	41	41	1.00	48	48	1.00
Lung Ca.	3	1.1	<u>2.73</u>	2	2.1	0.95
Digest. Ca.	5	2.7	<u>1.85</u>	5	3.4	<u>1.47</u>
Heart Dis.	12	12.8	0.93	9	14.7	0.61
Others except Ca.	17	22.1	0.77	27	24.9	1.08

**Table 6.** Relative Risk of Lung Cancer among the Newly Registered Cases of Pulmonary Tuberculosis in Various Areas

	Sex	Relative Risk
Denmark (1953-1962) (Ipsen)		3.61
Israel (1960-1963) (Steinitz)	M	8.0-9.8
	F	10.8
Aichi-Nagoya (1963-1964) (Aoki)	M	2.8-3.2
	F	5.0-5.5
All Japan (1953, 1958, 1963) *	M	3.5
	F	10.5

\* Data from National TB Survey in Japan

## 肺結核登録患者での肺癌合併状況

みたが、どの地域もおしなべて合併率が高かった。胃癌、肝癌、その他の癌も若干合併率が高い地域もあったが2倍前後であり、肺癌のように高くはなかった。

米国では1955年の死亡者について主死因と二次死因とが区別されている。この統計を利用し、結核の肺癌合併頻度をみると対照に比べ3.8倍、呼吸器癌に結核が合併したのは5.3倍となり<sup>1)</sup>、いずれも統計学的に有意に高率であった。米国の死亡診断書は手術所見や病理所見を加えて再判定されているだけに精度はかなり高いものである。

## 2. 日本剖検輯報による剖検例での検討

剖検例についての記載は施設で若干差はあるものの、肺結核と肺癌例は肺における病変であるので年次が異なっても精度差は小さいと判断された。1964～1968年の5年間と1974～1982年の9年間の2期間について病理学的に診断された両者の合併頻度を観察した。

1964～1968年の資料は、剖検輯報から病理診断で肺癌とある患者5,037例を選び、活動性の肺結核の合併の有無を検討<sup>8)</sup>した。男は9.9%、女は5.0%の合併率であり、対照としての脳血管疾患、胃癌剖検例での結核合併率の1.3～7.7倍で男は有意に高いが女は有意でなかった。

我国で肺癌が増加してきた1974～1982年の9年間については浦野順文教授(東京大学)が集計されたデータ<sup>9)</sup>を利用し検討した。肺結核を主死因とした男2,574例、女1,193例のうち、肺癌の記載ありは102例と24例で、脳血管疾患、心筋梗塞死亡と肺癌の合併頻度と比べて男女とも有意に高率であった(Table 3)。剖検例は全死亡の数%にみたぬので全死亡の代表とはみなせないが、9年にわたる多数例の検討であり、我国の1つの代表値とも言えるものである。寿命の延長とともに肺癌が増加した今日、両者の高率な合併が米国と同じような水準になったことも注目される。

結核患者は多くの地域で登録されており、それを利用した調査が可能である。米国ペンシルベニア州 Philadelphia 市では1928年から結核登録が開始され、世界的に有名な地域であり、その登録内容も充実している。そこで著者は1962～1963年登録肺癌患者の結核合併率を病院録、死亡票と照合して retrospective に調査<sup>1)</sup>した。結果は白人男で6.7倍、黒人男で8.6倍と高い頻度であった(Table 4)。活動性結核の合併は白人男10.5倍と黒人男22.4倍で更に高くなった。しかし、retrospective な調査であるので、結核登録患者集団を前向きに追跡して肺癌患者の発生状況を検討してみた。

調査期間を短縮するため過去にさかのぼり1955年に新しく肺結核患者と登録された25歳以上の者2,171例について最長9年間追跡した。追跡は登録所での記録、各治療病院の記録、主治医からの聴取などである。年々追跡不能例がある。比較的脱落例の少ない4年以内についてみても Table 5<sup>1)</sup>のよう、肺癌の合併を relative risk でみると、白人男では3.04倍、黒人男では2.73倍とともに有意であった。また、黒人男は消化器癌も1.80倍とやや高かった。後半4年間の risk は低率となるが観察中止例が多いので精度はかなり悪くなると思われる。女でも同様の傾向であったが例数が少ないので省略した。この地域は肺癌死が結核死の白人男で3倍強、黒人男で2倍弱であり、肺癌死亡の高い地域である。肺癌と結核の合併例はすべて臨床、病理学的に検討し、疑わしい例は除いてあるのでこの risk は低目に見積ったものと考えている。

同様な調査は共同研究者の Ipsen によりデンマークのコペンハーゲンの結核登録所でもなされたが、やはり肺癌が3倍前後と有意に高く<sup>1)</sup>、他の疾患ではこうした現

Table 7. Mortality Ratios by Cause of Death among TB Patients Newly Registered in NAGOYA, 1979-81

4892 cases 4 years follow-up

Cause of death	Koch Bacilli (+)		Koch bacilli (-)			
	MALES	FEMALES	WITH CAVITY		WITHOUT CAVITY	
			MALES	FEMALES	MALES	FEMALES
TB	29.9 **	50.0 **	25.0 **	100.0 **	12.0 **	41.7 **
All cancer +	1.9 **	3.7 **	2.8 **	4.4 **	3.0 **	4.6 **
Heart Dis.	2.1 **	2.7 **	3.3 **	2.6 *	4.1 **	3.1 **
CVD	0.6	0.8	0.9	0.6	1.3	1.4
Pneum. & Bronch.	2.0	2.6	5.5 **	9.7 **	5.1 **	3.5 **
Liver Dis.	1.5	4.2	2.5	10.0 **	2.6 *	9.5 **
Others	5.2 **	2.2 *	2.3 **	2.0	2.0 **	1.5

+ ; Lung cancer diagnosed within 1 year after  
The entry of TB registry was excluded

\* p < 0.05      \*\* p < 0.01

**Table 8.** Relative Risk of Cancer by Site among TB Patients Newly Registered in Nagoya, 1979-81

4892 cases 4 years follow-up

Cancer by site	Koch bacilli (+)		Koch bacilli (-)			
			WITH CAVITY		WITHOUT CAVITY	
	MALES	FEMALES	MALES	FEMALES	MALES	FEMALES
All sites	1.9**	3.7**	1.1	2.9*	1.2	0.6
Lung#	4.7**	10.0**	4.8**	14.3**	4.6**	3.6*
Esopha. & stom.	1.7	1.2	2.0	—	1.4	—
Colon	1.6	9.7**	—	—	0.7	5.6**
Liver	1.5	—	2.5	—	—	3.8
Others	0.9	2.8*	—	3.1	1.5	3.4**

# Lung cancer diagnosed within 1 year after the entry of TB registry was excluded.

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.01$

**Table 9.** Cigarette Smoking History of TB Patients Newly Registered in NAGOYA, 1969 (Males)

Smoking history	TB patients		GENERAL POP (1970)
	WITH CAVITY	WITHOUT CAVITY	
Yes	84.6%	77.2%	77.5%
No	15.4%	22.8%	22.5%
Smoking index			
— 400	55.5%	57.5%	
600—	37.0%	20.6%	
Age at which smoking starts			
Less than 20	29.8%	19.1%	
More than 25	3.7%	5.9%	

象はみられなかった。Steinitz<sup>10)</sup> はイスラエルの結核登録患者で1960~1963年に検討しているが、45~64歳の男の結核患者の肺癌発生率は一般人の8.0~9.8倍であり、重喫煙者のそれにはほぼ等しかった。女でも45歳以上で10.8倍で重喫煙者の肺癌の risk 3.84倍より高かった (Table 6)。

1963~1964年に著者らは愛知県と名古屋市の結核新登録患者で肺癌発生状況を観察した。これは保健所記録と死亡票の照合が中心であるが、確実な肺癌合併例は一般住民と比べ男2.8~3.2倍、女5.0~5.5倍であった。この時代の当地方の肺癌死亡率は結核死亡率の1/3という低い時代であったためか、1万例近い患者での合併数も5年間で15例と少なく統計学的検討に不十分であった。1953年来5年ごと実施された3回の結核実態調査発見患者、男3,017,女1,791例<sup>11)</sup>を各5年追跡した結果<sup>12)</sup>を結核予防会の御厚意により検討できたが、肺癌合併例は男5、

女1であり、有空洞例のみでは男3.5倍、女10倍と高かったが、統計学的には有意でなく、無空洞例は risk は低く、他の癌は対照と差はなかった。

そこで肺癌死亡率が結核死亡率より高くなった1979~1981年に名古屋市で新たに登録された肺結核患者4,892例(男3,160,女1,732)について1982年まで追跡調査を実施した。追跡調査は保健所記録、患者訪問記録、主治医からの連絡、死亡票の検討、官公立病院への訪問調査および文書、電話により資料を収集し、厳密に合併頻度を検討した。

結果は Table 7~8のごとくで、登録患者は結核菌陽性例1,301例(男828,女473)で、高率に結核それ自身で死亡するが、他疾患死も高い。全癌死亡の相対危険度(R.R.)は一般住民に比べ男1.9倍、女3.8倍と有意に高く、心不全による死亡も高かった。一方、脳血管疾患死亡は低かった。菌陰性例2,700例でも結核死のR.R.は高く、

全癌は男3.0倍、女4.5倍前後であった。心疾患は心不全が多く、肺炎・気管支炎死亡も有意に高かった。肝硬変死も有意に高い。

癌死亡を部位別にみると、男女とも肺癌のR.R.が排菌の有無にかかわらず、有意に高率であった。その他女では腸癌のR.R.が高い。肝疾患も女に有意に高かったが、男では差はなかった。肝癌合併は有意に高率ではなかった。

その他肺癌は合併したがまだ死亡していない例が9例あり、これを加えると肺癌発生頻度は更に高くなる。

最近、新潟県<sup>13)</sup>や大阪府<sup>14)</sup>でも結核新登録患者の追跡調査が行なわれているが、それぞれ肺癌合併は3.6倍、7.9倍と有意に高く、脳血管疾患死亡は0.5および0.6で低率であった。肝癌、白血病は差がなかったが、大阪で腸癌が有意に高率であった。九州地方<sup>15)</sup>でも広汎な結核登録患者の死因調査がなされ、肺癌死は男4.9倍、女9.7倍、その他肝癌、白血病が有意に高率であった。

### 肺癌、肺結核合併例の臨床病態

著者らの疫学調査の中で合併例の臨床病態が調査されているのを検討すると、殆どどの症例で結核が先行し、癌が後に合併している。稀に肺癌の治療中に結核菌を検出したものがあったが、それは初感染によるものか古い病変の悪化かは明らかになっていない。結核病変は米国では活動的で進展性のものに肺癌合併が高かったが、名古屋の症例では活動性が殆んどで病の拡がりには関係に乏しく登録時の排菌の有無別でも差はなかった。空洞の有無別にも一定の傾向は認めなかった。

病変の占居部位は米国例<sup>11)</sup>では結核病変のみられない無所見の部位に肺癌が70%出現し、同一肺区域に32.1%みられたが、結核病巣から癌が発生したと考えられる例は稀であった。名古屋市の例では大部分が同側にあったが、結核病巣から発生したか否かは検討できなかった。福田ら<sup>16)</sup>の報告では両病巣が同側にあるもの62%、対側38%、結核が両側にある場合は左が8例、右1例で左が多く、肺癌部位は右は下葉が多く、左は上葉が多かった。しかし、結核病巣から直接癌が発生したと考えられる例は報告していない。剖検輯報例<sup>8)</sup>では肺癌単独例も、両病巣合併例もともに癌は上葉に多いが、相対的には合併例の癌は下葉に多い。肺門部では、合併例に右気管支が多いが少数例であるので更に検討を要する。

組織型別にみると、Philadelphiaの調査<sup>11)</sup>ではKreyberg I型が80%と高かったが、当時の同市の肺癌例の頻度と差はなく、非喫煙者と喫煙者に区分して組織型分布をみたが有意とはならなかった。名古屋市の症例では類上皮型と腺癌が各30%であり、剖検輯報や、市内病院肺癌例の組織型分布と差はなかった。

福田らの企業体職員の調査では、結核・肺癌合併例は

類上皮型28.6%、腺癌61.9%、未分化型9.5%で、喫煙者肺癌(単独)ではそれぞれ28.4、49.5、22.0%、非喫煙者肺癌は7.7、84.6、7.7%で両者の中間の分布であった。

### 肺結核患者における癌発生要因

#### 1. 喫煙, INH, Radiation

結核患者には喫煙者が多いという報告があるが、名古屋での結核登録患者の調査ではTable 9のように結核患者にやや高く開始年齢も若い、肺癌患者では予期したほど高率ではない。米国の調査でも喫煙のみで説明つけ難い。福田ら<sup>16)</sup>や島村<sup>17)</sup>の国療での患者調査でも肺癌合併例に大量喫煙者が有意に多い傾向は認めていない。Steinitzの成績を考えてもこの両者の合併を喫煙のみで説明することは難しい。

INHは動物に発癌性があり、結核患者は長期の投与を受けているのでその発癌性が疑われたが、著者らの結核患者の追跡調査<sup>18)</sup>、島村<sup>17)</sup>、福田らの調査<sup>16)</sup>でも、INHにより癌が過剰発生したという成績は得られていない。

結核患者はしばしばX線撮影をうけるのでその影響が考えられた。我国の岩崎らの報告<sup>19)</sup>、福田らの報告<sup>16)</sup>をみても特に肺癌、乳癌、白血病について過剰発生は報告されていない。

九州の調査<sup>15)</sup>では肝癌や白血病の発生率が高いとの報告であるが、名古屋、大阪の調査とは一致せず、地域的な特性かも知れない。もっとも、名古屋では女の肝硬変や腸癌のriskが高かったのも、あるいは肝には何らかの外因が働いているかもしれない。とすると、特に抗結核薬の長期投与の影響や食生活との関連を検討する必要がある。

### 考 察

「結核と癌」死亡の割合は、正確には同年出生コホートを生涯追跡した累積死亡で検討する必要があるが、長期の死亡統計は存在しないので、ここでは出生年度の年齢別死亡率を利用した。したがって、真の死亡数とは若干異なるが、年次別の動向の比較には耐えうるものと考えている。結果は既に述べたように男約20%、女約16%と安定した推移を示した。英国、米国の数地域での100年に近い統計を用いた検討でもこの割合は16~20%であった。かつての結核死亡率の高低と、結核減少後の癌死亡率の高低との関連については検討できなかったが、日本では男女差が参考になるかもしれない。日本のように第二次大戦後、死因構造が急激に変化した地域でもこうした関係が認められたことは、この2つの病の関連が偶然以上の現象と考えられるわけである。

死亡診断書の検討や剖検例の検討においても、結核と

癌、特に肺癌との合併率が有意に高く、癌死亡率が増加するにつれてこの関連はより明瞭となる。1920年代、鈴江<sup>20)</sup>は剖検例の検討から両者は antagonistic な関係にあると報告しているが、そのデータを再検討すると50歳以上の剖検例では両者の合併はそれほど低率ではない。これは、癌の好発年齢と考え合わせ興味深い。

肺結核患者の追跡調査では、肺癌発生率ほどの調査も高率であるが、地域集団での肺癌発生率がある水準以上高くなると両者の合併は有意に高くなる。最近、我国では前述したように全国各地の調査で同じ程度の risk が観察されているので、一局地の現象とは考えられない。

結核、肺癌合併例について2つの病の病巣の発生状況を見ると、殆んどの場合結核が先行するが、結核病巣そのものや癩痕から癌が発生したと考えられる例はあまり多くない。米国 Philadelphia の症例<sup>1)</sup>でも、大部分は結核病変のない無所見の部位に癌の発生を認めている。病理組織像は喫煙者の肺癌より類上皮癌が低率であり、腺癌が比較的多いのも特徴である。女子では一般集団と病理組織像の分布は変わりはない。

肺癌の発生の最大要因に喫煙が挙げられているが、肺結核患者集団は喫煙が多いという報告もある。岩井<sup>21)</sup>は結核と喫煙の関連文献を展望し、結核患者集団の喫煙率は極端に高率でもなさそうと判断している<sup>16)~18)</sup>。喫煙者肺癌という立場からみても、結核患者集団の肺癌は、病理組織像の分布が異なるようであり、特に女子の肺結核患者に高率に肺癌がみられ、合併患者に極端に喫煙率が高いという事実はなく、殆んどが腺癌であるからである。したがって、喫煙以外の要因の介在を考えねばならないわけである。大気汚染、室内汚染と肺癌の関連が検討されつつあるが現在までのところ、全肺癌死亡中の寄与度は数%と小さいことと、結核患者の居住地で肺癌発生率に著差はないので他の要因の検討を試みた。

INHの服用やX線曝露との関連が挙げられているが、現在までの疫学調査では長期の観察は少ないが、密接な関連を示す証拠に乏しかった。

肺以外の臓器にも癌は合併しており、九州では肝癌、名古屋、大阪では女の腸癌が高く、名古屋では肝硬変も有意に高かった。米国黒人では胃癌も高く、地域と時代で合併パターンが変わるようであるが、肺癌の高率なことは類似している。一方、消化器系の癌は生活習慣や薬剤など外因と関連が強い。Coglan は「結核と全癌」の関係の指しており、時代により癌の出現臓器の頻度分布が異なるとするならば、当然、結核感染以外にも生活環境要因の影響を考えねばならない。

彼らは「結核と癌」の合併頻度がどの出生コホートも一定であるので、特異な感受性をもつ集団が一定の割合存在しているという仮説を提出している。もし事実とすれば、結核死の減少とともにその時代、その地域の環境

要因に応じた癌死亡パターンを示してもよいわけである。一方、そうした2つの病に感受性をもつ集団を検出する方法は全くない。

Tokuhata<sup>22)</sup>は肺癌患者の血縁者は肺癌死亡の確率が有意に高く、その risk は喫煙の risk とほぼ同じであり、しかも両者は独立要因で相乗効果があると報告している。更に喫煙と関連する遺伝子と、肺癌感受性を支配する遺伝子は染色体上の近くの位置に座をもつとの仮説を出している。しかし、血縁者は多くの環境要因を共有しているので、遺伝要因と分離して、こうした要因を明らかにする必要がある。

Ipsen と著者は疫学モデルを用い、こうした関連をみるため肺癌に関連する外的発生要因の増加状況を、結核死亡の減少傾向と米国コネチカットの統計を利用して検討してみた<sup>1)</sup>。結核と肺癌とともに感受性のある人々が、同年出生コホートにどの位の割合にあるかの推算を繰り返した。感受性者の割合を6%とし、若年時に一般より25倍結核死の確率が高いものとして、米国コネチカットの統計をもとに計算したのが Table10である。感受性者の生残率は最近30年間で70歳代は7.7倍、60歳代は5.8倍となり環境要因とこの宿主要因はほぼ同程度の寄与度を示した。理論疫学であり、生物学的証拠ではないが参考にはなる。

もし、遺伝要因が結核と全癌に共通して関連するとすれば、幼児、青少年期にも、両者の合併頻度はもっと高くてもよいかもしれない。一方、15歳以下の全悪性腫瘍死は日本では最近25年間ほぼ一定である<sup>23)</sup>。しかし、これらの症例の結核合併率についての報告はない。

その他の統計学的資料により、若年期の結核死亡が減少すれば、全癌や肺癌が増加するのは Fig. 3 に示してあるが、その他明治時代にハワイに移住した日系人が参考になるかもしれない。米国の日系人の結核死亡は明らかに低率であり、戦争の影響も殆んど受けていない。そして肺癌死亡率は日本の日本人より30年ぐらい早く増加に転じ、高率となり最近横ばいの傾向<sup>24)</sup>にある。我国の今後の肺癌増加傾向を予測<sup>25)</sup>してみると、2010~2015年にハワイの日系人の死亡率に達し、横ばいになるという推計値が得られた。これはいくつかの仮説をおいた理論値であるが、最高値が日系米人と同水準という推計値は、米白人のそれよりかなり低い値であり、環境条件がかなり異なるのに最高罹患率が同じ水準であるというのは、この2疾患の関連や民族差を検討する上に重要と考えている。

肺癌について同年出生コホート別年齢別死亡率<sup>5)</sup>をみると、30~40歳で既に肺癌の高率なコホートでは罹患(死亡)率は高く、加齢とともに急増する。加齢による増加勾配は壮年期で高率なコホートも低率なコホートもほぼ同じである。このことは肺癌の生涯発生率を規定する要因は既に30歳代で規定されていることを示すようである。

**Table 10.** Proportion of “Susceptibles” in Total Population Assuming that 6 Percent of a Cohort at Birth Have 25 Times Higher Tuberculosis Mortality than the Rest of the Cohort throughout Life (Ipsen)

Calender Year	A G E								
	0	10	20	30	40	50	60	70	80
1860	<u>.0600</u>								
1870	.0600	<u>.0368</u>							
1880	.0600	.0373	<u>.0300</u>						
1890	.0600	.0400	.0320	<u>.0159</u>					
1900	.0600	.0455	.0353	.0198	<u>.0084</u>				
1910	.0600	.0516	.0417	.0239	.0122	<u>.0050</u>			
1920	.0600	.0544	.0487	.0329	.0171	.0080	<u>.0031</u>		
1930	.0600	.0571	.0525	.0429	.0264	.0132	.0058	<u>.0023</u>	
1940	—	.0590	.0565	.0495	.0389	.0227	.0107	.0047	<u>.0018</u>
1950	—	—	.0589	.0554	.0475	.0360	.0199	.0088	.0037
1960	—	—	—	.0589	.0545	.0459	.0337	.0176	.0075
Ratio $\frac{1960}{1930}$ prop.	—	—	—	1.4	2.1	3.5	5.8	7.7	—

Birth cohort of 1860 is underlined

移民の研究<sup>27)</sup>によれば、30歳以上の移民では出身地の肺癌死亡率と変わりはないが、25歳未満の移住者では移民した国と出身地との中間を示すという。喫煙開始年齢別に肺癌の発生率をみると、30歳以降で喫煙を開始した群は19歳以下に比べ3分の1以下の頻度で、非喫煙者の頻度<sup>28) 29)</sup>に近い。20歳代開始群はその中間の頻度である。肺の発育は幼少児期に著しいが、15歳を越しても気管支系、血管系ともにまだ発育を続け、重量は30歳頃まで増加する。<sup>30)</sup>もともと、肺機能は20歳がピークである。これは体の他の臓器の発育に関連するのかもしれない。体内代謝と関連する各種酵素活性は、最初刺激をうけた年齢で規定される蓋然性が高い<sup>31)</sup>。つまり、若い年齢でうけた場合酵素活性は高く、また長く続く傾向をもつものが多い。とすれば刺激が化学的であれ、感染症であっても若い年齢で人体に入った刺激はより著しい反応性を生体にもたらす可能性があると考えてもよいかもしれない。結核蔓延の時代でもすべての年齢層に同量のリスクが働くのではなく、若い方によりリスクが大きい現実の観察がある。

我国の死亡統計をこうした面からもう一度検討してみた。同年出生コホートについて各年齢別結核死亡率相互間の相関係数を計算すると (Table 11), 0~4歳の結核死亡率と25歳以降の死亡率と極めて高い相関を示し、思春期や30代以降のそれと成人期の相関より強い。幼少時の結核死亡は地域の結核蔓延の大きな指標であるが、出生コホート効果は予想より強いことを示している。結核の蔓延時期においても30歳以上でツ反応陰性者率は30%前後

と推定されている。当時の感染源の量から考え、かなりの人々が30歳以上で感染をうけたと思われるが、結核死亡への反映を明らかにすることができなかった。30歳以降の感染は結核死の確率が低いのかもしない。細田ら

**Table 11.** Correlation Coefficients between Age Specific Death Rates in Each Birth Cohort  
The Age Group of 0—4 Years or 5—9 and the Age Groups More Than 20 Years Old

AGE	0—4 years	5—9 years
20 — 24	0.68	0.46
25 — 29	0.93 **	0.64
30 — 34	0.98 **	0.86 *
35 — 39	0.98 **	0.90 *
40 — 44	0.97 **	0.86 *
45 — 49	0.98 **	0.80
50 — 54	0.97	0.76

\* p < 0.05    \*\* p < 0.01

<sup>26)</sup>の国鉄職員での検討では観察開始年齢が25歳以下と26歳以上に2区分すると、30歳未満で陽転した者の発病率は、30歳以上に比べ4.7倍(前者1.78%, 後者0.04%)と有意に高かった。少数例の観察であり更に検討する必要はあるが、もし30歳前後という年齢に生物学的意義があるとすれば、その内容をいろいろな面から検討する必要があるだろう。

肺癌が多発する背景疾患としては Sarcoidosis<sup>32)</sup>、間質性肺炎<sup>33)</sup>、皮膚筋炎<sup>34)</sup>などが報告されている。いずれも免疫不全状態が共通している。結核の発病や死亡には低体重、低栄養など全身の抵抗性と関連する要因が指摘されており<sup>35)~37)</sup>、またツ反応で知られるアレルギーも一面では結核に対する抵抗性を、他面で再発、悪化の蓋然性の高さを示す指標となっていることである。三上<sup>37)</sup>は第58回本学会総会でこうした結核の発病要因を精詳に論じており、更に結核患者の DNCB 反応や、natural killer cell 活性を検討して、難治性結核、病変悪化との関連を推定している。また、細胞性免疫の反応性の低下時は肥満度の他、遺伝的素因と関与することや、肺癌患者も DNCB、PPD ともに反応性が低下していることを指摘している。

血清コレステロール値は個体の栄養の一指標であり、ステロイド代謝と関連して発癌にも関連している。細田ら<sup>26)</sup>は某企業体職員の結核発病者を健康者と比較し、コレステロール値は結核患者に有意に低いと言っている。

一方、著者らは某市の公務員の調査で、胃癌と肺癌の患者の発症前の1~3年での血清コレステロール値を対照と比較したところ、癌患者に有意に低値であった。癌は部位によって高値を示すが、肺癌が結核と同じように低値を示したことは今後の問題として注目されるが、更に追試が必要である。

結核や癌病巣の悪化や進展機序がどのような要因で規定されているかはわかっていないが、結核に特異的なものとして、たとえば結核病巣自身、つまり結核菌、類上皮細胞、巨細胞、乾酪壊死からなる病変それ自身の代謝が、生体全体の他の外因に対する反応性を修飾する可能性は全くないのであろうか。たとえばラングハンス巨細胞のみとっても特異的な分泌顆粒を示すからである。

結核や肺癌の出生コホート別年齢別死亡率曲線から示唆されるように、生涯の死亡頻度が、若年時に既に規定されるとの仮説は発育期の外因曝露、特に若年で結核病巣の成立は成人期のそれとは異なる可能性、つまり発育期での異物の侵入は気管支、肺組織の免疫・代謝系が充分発達してないので生体の防御反応も不充分的蓋然性が高く、そうした場合修飾された免疫・代謝系が成立して、その病に脆弱な部分をもつ可能性を考えせしめる。それは結核菌増殖や、癌の進展に早期に防御態勢をとることができないので、当然悪化進展をゆるす蓋然性が高くなることになる。30歳以降では気管支肺組織は外因を充分認知し、可能な防御反応を示すとの考えが反面にある。この場合病変も限局化しやすく、再燃があっても初期に認知し対応するという考えである。免疫の問題は年齢という要因のみで規定されるほど単純ではないが、結核と癌、特に肺癌との間の、偶然にしてはあまりにも規則的な疫学的相関を説明するための仮説要因を論じてみた。

しかし、生物学的整合性は誠に不十分なことも自認するものである。疫学は人間集団の疾病異常の頻度・分布を明らかにし、それがどのような法則によって規定されるかの仮説を提出する学問であるが、この検討からは結核患者集団に癌、特に肺癌が多いという結論以外は論ずべきではなかったかもしれない。

本講演の機会を与えられました第60回日本結核病学会会長・山本正彦教授、座長の労を賜った恩師、名古屋大学名誉教授・岡田博先生に深く感謝するとともに、1963年来指導賜った恩師 J. Ipsen 教授 (Denmark Aarhus 大学教授)、日本において御協力賜った愛知県衛生部保健予防課、名古屋市衛生局の各位、結核予防会結核研究所・島尾忠男先生、国鉄中央保健管理所・細田裕先生、東京大学・浦野順文教授に厚くお礼申し上げます。また、多くの未発表の資料を引用させて頂きました先生方に御許しと御礼を申し上げます。

この研究は、最初ロックフェラー財団、米国ペンシルバニア大学の研究費により、ついで厚生省がん助成金をうけてなされたものであり、感謝を捧げたい。

教室関係の共同研究者は大谷元彦 (藤田学園保健衛生大学教授)、佐々木隆一郎、水野正一、浜島信之、浅野明彦、桜井令子、山口百子の諸氏である。

## 文 献

- 1) Aoki, K., et al.: Studies on the epidemiology of lung cancer in relation to pulmonary tuberculosis, *Epidemiological Aspects of Tuberculosis in Israel and in Japan* (Klinberg, M., et al eds.), pp. 30-56, Israel Inst Biological Res, 1969.
- 2) Campbell, A. H.: The relationship between cancer and tuberculosis mortality rates *Brit J Cancer* 15: 10-18, 1961.
- 3) Haybittle, J. L.: Study of cancer mortality in England and Wales using birth-standardized population, *Brit J prev soc Med*, 16: 93-104, 1962.
- 4) 厚生大臣官房統計情報部編: 人口動態統計, 昭和26年~昭和58年, 厚生統計協会, 1949~1977.
- 5) 青木国雄, 佐々木隆一郎: 本邦臨床統計集, 診療に必須の情報・数値, 肺癌, *日本臨床*, 41: 1301, 1983.
- 6) Mercer, A. J.: Risk of dying from tuberculosis or cancer: Further aspects of a possible association, *Intern J Epidemiol*, 10: 377-380, 1981.
- 7) 青木国雄: 結核患者集団における肺癌合併の疫学的研究, 厚生省がん研究助成金「特殊環境における肺

- がんの発病頻度に関する研究」班(班長 岩崎龍郎), 班会議発表, 1971.
- 8) 青木国雄, 大谷元彦: 肺がん剖検例における結核および珪肺合併頻度, 愛知県がんセンター研究所疫学部, 1971.
  - 9) 浦野順文: 私信
  - 10) Steinitz, R.: Pulmonary tuberculosis and carcinoma of the lung. A survey from two population-based disease registries, *Am Rev Respir Dis*, 92: 758-766, 1965.
  - 11) 厚生省: 結核実態調査 I ~ IV, 結核予防会, 1955~1967.
  - 12) 島尾忠男: 私信
  - 13) 渡辺 宏: 小地域におけるがん死亡の実態, 厚生省がん研究助成金「がんの疫学的研究」班(班長 平山雄), 班会議資料, 1977.
  - 14) 高島毛敏雄, 中村太郎, 上田博三他: 結核登録患者の追跡調査—死因解析の面から, *日本公衛誌*, 30(11), 総会講演集701, 1983.
  - 15) 本郷尚史, 城戸春分生, 青木正和他: 結核死亡の実態—九州地区死亡調査から, *結核*, 56: 540~546, 1981.
  - 16) 福田安平他: 厚生省がん研究助成金「特殊環境における肺がんの早期発見に関する研究」班(班長 岩崎龍郎), 昭和46年度班会議資料, 1972.
  - 17) 島村喜久治: INHと肺癌発生の相関性に関する研究, 厚生省がん研究助成金「特殊環境における肺がんの早期発見に関する研究」班(班長 岩崎龍郎), 昭和48年度班会議報告資料, 1973.
  - 18) 青木国雄: 肺結核患者における肺がん発生の疫学的研究, 厚生省がん研究助成金「特殊環境における肺がんの早期発見に関する研究」班(班長 岩崎龍郎), 昭和46年度班会議報告資料, 1971.
  - 19) 岩崎龍郎, 青木正和: レントゲン線高度被曝者からの悪性腫瘍発生状況の検討, 厚生省がん研究助成金「特殊環境における肺がんの早期発見に関する研究」班(班長 岩崎龍郎), 昭和48年度班会議報告, 1973.
  - 20) 鈴江 懐, 京極方久: 腫瘍素因, (宮尾定信編) 疾病と体質(1), p. 329-351, 診断と治療社, 1964.
  - 21) 岩井和郎: タバコと結核, 診断と治療, 59: 995-998, 1971.
  - 22) Tokuhata, G K: Cancer of the lung: Host and environmental reaction, (Lynch H Ted.) *Cancer Genetics*, p. p.213-248, 1976.
  - 23) 青木国雄: 未発表.
  - 24) 広畑富雄, 稲葉 裕, 福田勝洋: 25年後の日本の Cancer pattern, *日本公衛誌*, 23: 675-677, 1976.
  - 25) Hamajima, N., and Aoki, K.: Prediction of male lung cancer mortality in Japan based on birth cohort analysis, *Gann*, 75: 578-587, 1984.
  - 26) 細田 裕, 山口百子: 私信
  - 27) Eastcott, D. F.: The epidemiology of lung cancer in New Zealand, *Lancet*, 1: 37-39, 1956.
  - 28) Hirayama, T.: Prospective studies of cancer epidemiology based on census population in Japan. (Bucalossi, P., et al eds.) *Proceedings of XI Intern. Cancer Congress Vol. 3, Cancer Epidemiology, Environmental Factors* 26-35, Florence, 1974., *Excerpta Medica American Elsevier*, 1975.
  - 29) 平山 雄: がん予防学, 新宿書房, 1984.
  - 30) Aoki, K.: Development of lifestyle in childhood and cancer prevention, (Aoki K., et al eds. *Cancer Prevention in Developing Countries*, p. p.387-395, University of Nagoya Press Nagoya, 1982.
  - 31) Adelman, R C.: Macromolecular metabolism during aging (Finch, C.E. and Hayflick, L. eds.) *Handbook of the Biology of Aging*, p. p.67, Van Nostrand Reinhold Co, N. Y. 1977.
  - 32) Brincker, H., and Wilbek, E.: The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis, *Br J Cancer*, 29: 247-251, 1974.
  - 33) 松岡緑郎, 吉良枝郎: 大気汚染, 職業および特発性間質性肺炎と肺癌, *内科*, 52: 614-619, 1983.
  - 34) 島峰徹郎他: 日本病理剖検輯報記載症例の統計学的集計およびその疫学的活用—膠原病と悪性腫瘍, 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班(班長 植松稔), 昭和56年度第2回総会資料, 1981.
  - 35) 前田 裕: 肥満度別肺結核発症率, 第18回労働結核研究協議会討議資料, p. 145, 1971.
  - 36) 青木正和: 昭和48年結核実態調査成績から, *日胸*, 34: 239-245, 1975.
  - 37) 三上理一郎: 臨床免疫学的にみた結核発病の要因, *結核*, 59: 39-63, 1984.