

OPINION

外科医としての反省

食物繊維の研究からたどり着いた 門脈血浄化論と癌の肝転移再発を考える

田澤 賢次 富山医科薬科大学 名誉教授 (現 富山大学)



“老化や万病の原因は、腸内で発生する腐敗毒素による中毒”を唱えたのはメチニコフであるがこれは蛋白質をたくさん食べると、腸内に腐敗菌が発生して腸内が腐ることを意味し、蛋白質の分解産物が腸内に異常発生し、これらの腐敗毒素たるアミン、硫化水素、フェノール、インドール、アンモニアが腸粘膜から門脈を介して血中に吸収され肝臓で解毒されるプロセスを経るが、この時に、肝臓の免疫力が障害されるために炎症、癌、慢性病、老化などの原因になる可能性がある。

人間の腸内は、生まれ落ちた時は無菌だが、3～4日後にはさまざまな腸内細菌が住み着き、その後の食事変化によって、次第に細菌の構成が変化する。普通はビフィズス菌や乳酸菌が主たる菌種であるが肉食が増加してくるとウェルシュ菌などや大腸菌が優勢になり、腸内の腐敗が促進する。

われわれが食べた蛋白質は、腸内で各種アミノ酸に分解されて吸収されるが、吸収されずに残ったアミノ酸が嫌氣的に分解されるために悪臭のある分解産物となり、これらが門脈を経て肝臓に運ばれる。肝臓は最大限の解毒能力を発揮し、きれいな血液を全身に送り出すことになる。癌原物質を始めとした解毒された物質は胆汁と共に十二指腸に排泄されるが腸内の腐敗がひどいと腐敗菌によるβ-グルクロニダーゼなどの酵素が増加し、元の毒素に還元されて再吸収されることになる。つまり体外に排

泄されるべき物質が腸-肝臓-腸という悪循環(腸肝循環)となり、少量の癌原物質なども蓄積する結果となる。したがって腐敗菌の浄化ができないと、これが長期間続くことになり肝臓は常に最大限の解毒能力を発揮し、能力オーバの状態となることが考えられる。これが消化器癌の大きな原因であろう。免疫力と活性酸素との関連も興味深く、特に、SOD(活性酸素除去酵素)とのバランスのみだれによって、炎症、癌、慢性病、老化などさまざまな病気が発症することが報告され、食事と深い関係にあることが判明している。

*

非吸収性の食品の代表である食物繊維とは、“人の消化液では消化しにくい、人体にとって生理的に有用な難消化性物質”であるとされ、FAO、WHOでは“人体の消化管固有の酵素によって加水分解されない食用の動植物の構成成分”とされている。食物繊維を分類すると、主なものは植物細胞壁の構造物質であるセルロース、ヘミセルロース、リグニン、果物や野菜に多いペクチン、海藻中のアルギン酸、コンニャクに含まれるグルコマンナンなどである。

食物繊維には、水溶性食物繊維と不溶性食物繊維があり、生体への作用が異なる。水溶性食物繊維では、胃内pHは変化しないが、不溶性では低下する。血清コレステロール低下作用や食後血糖値

上昇抑制作用があるのは水溶性食物繊維であり、不溶性食物繊維では変化しない。逆に便の重量を増加させるのは不溶性食物繊維で、どちらかといえば大腸癌の予防効果は不溶性食物繊維にあるとされてきたが現在ではわれわれの研究報告によって、水溶性食物繊維にもその作用が認められることが明らかにされた。

食物繊維は、経口によって体内に入っても消化酵素によってほとんど消化されないので、栄養学的には役立たず、繊維の摂りすぎは消化器官に余分に負担をかけていると考えられていたが食物繊維は咀嚼回数を増加させ、唾液の分泌を促し、パロチンの分泌も促すとされ、ことに唾液に含まれる酵素ペルオキシダーゼは活性酸素に対してスカベンジャーとして働く。またあるものにはビフィズス菌増殖因子として働き、ビフィズス菌増殖により短鎖脂肪酸の生成が増加し、腸管内環境が弱酸性となり、腐敗菌の増殖を阻止する。このことは消化管内の浄化作用としてスカベンジャー効果を発揮し、間接的に腸管壁の bacterial translocation を阻止し門脈血の SOD 活性を相対的に高めていると考えられる。

1971年の Burrkit の報告によると、繊維を多く摂っているアフリカの先住民には大腸癌、心臓病が少なく、低繊維食である欧米諸国では、これらの疾病が多いと大腸癌発生要因の一つとして食物繊維の欠乏説を提唱している。食物繊維の摂取量の少ないスコットランドは10万人当たり53人と大腸癌の死亡率が高く、食物繊維高摂取量のウガンダでは4人と少ない。日本でも最近大腸癌が増加しているのは、食習慣の欧米化により、穀物の精白度が高まり、動物性食品の増加、野菜類などの食物繊維摂取が減少したことによるといわれている。それは、消化のよい食物成分が腸管内に滞留し、蛋白質などを腐敗するウエルシュ菌などが増加し、より多く発癌物質を作るためと考えられている。

一方では、食物繊維は、発癌物質や発癌を促す物質を吸着し、体外への排出を促し、便の高効果

と相まって腸の蠕動運動を刺激するために排便までの通過時間の短縮にも与っている。すなわち、食物繊維が大腸癌発生と関連して重要なのは、腸内細菌叢が増加し腐敗菌が抑えられること、便の排泄を促進し、発癌物質や腸内細菌が生成する有害物質をうすめることである。

*

さて、富山医科薬科大学28年間の思い出の患者から全身麻酔下に癌手術11回施行された患者さんを紹介し、癌と食について考えてみたい。

患者は80歳で亡くなられた元総看護師長さん、亡くなる前まで外来に一月に一回元気に通院されていた患者さんだった。今から36年前の昭和57年1月にS状結腸癌にて開腹され、肉眼所見では、P1,H0,S3,N2(+),StageIV のために、手術は non-cura B と判断されたが high anterior resection が施行された(病理は papillotubular adenocarcinoma)。同年9月右下腹部の転移腫瘍摘除術、昭和58年2月左そけい部転移リンパ節郭清術とS状結腸合併切除術、同年10月右そけい部転移リンパ節の郭清術、昭和59年4月回盲部と腸間膜転移リンパ節合併切除術(手術時間7時間)、同年11月再度の右そけい部転移リンパ節郭清術および転移性膀胱部分切除術、同年12月右そけい部再々転移リンパ節摘除術、昭和60年4月腸間膜転移リンパ節のために腸閉塞、転移性腸間膜リンパ節および小腸合併切除術(手術時間7時間)、昭和61年2月左そけい部転移リンパ節郭清術、昭和62年1月腸間膜転移リンパ節のために再び腸閉塞、腸間膜転移リンパ節、小腸合併切除および左横隔膜転移部分切除術(手術時間7時間)、平成3年4月に開腹手術が10回に及ぶという理由から婦人科の医師は私に子宮頸癌の手術を依頼してきたために、全身麻酔下になる11回目の子宮全摘術(手術時間4時間)を施行した。このように11回の全身麻酔下に癌に対する摘除あるいはリンパ節郭清手術が行われた患者であり、当然腹腔内の腹膜と腸間膜リンパ節とに癌の遺残があることは疑うべくもなかった。28年経過し亡く

なる前にも、腫瘍マーカーも正常値を示し、再発の徴候がないことから癌の自然治癒した症例と違って過言ではない。

ここでこの症例にどのような抗癌剤や免疫賦活剤が術後に投与されたかを振り返ってみると、抗癌剤としてはフルツロンなどが微量経口投与されている。免疫賦活剤としては当時私どもが治療していた椎茸菌糸体成分から熱抽出された LEM（食物繊維）が 6g 連日、数年間にわたり長期投与された。術直後からアラビノキシランとキシロースを主成分とする LEM が大量に投与されたことが自然治癒メカニズムに貢献したとしか思えない。

この患者からは、手術は決してあきらめることをせず淡々と、自分が最高と考える術式と方法を積み重ねて行くことの大切さと、術後管理からは食物繊維による生体の、特に消化管内細菌叢の大切さと門脈血の浄化がいかに大切かを学び、私の大学での以後の研究に大きく影響を与えた患者でもある。

日本がん予防学会発行の NEWS LETTER に北海道大学名誉教授の小林博博士から依頼されて食物繊維による癌転移予防について、「食物繊維による肝転移予防は可能であった！」を記載したことがある。以前から私は癌の自然治癒率は医師がなんとなく思っているより数倍の高い率で生体の中で営まれているのではないかと、したがって抗癌剤投与が逆に癌の転移を免疫不全などから促進することがありはしないかといつも疑問に思っていた。例えば、抗癌剤投与によって治癒する患者の率が 2～3 割で、癌の自然治癒率が 1～2 割あるのだと仮定すれば、抗癌剤があまり効かないという成績になる可能性がある。

私は、消化器外科医として 50 数年の間、いろいろな患者と出会い、手術をしてきたが手術の進歩に外科医はまじめに取り組んできてはいるが術後の経口摂取の在り方については進歩がなく戦後からほとんど変わっていないといってもよい。どうということかという、胃癌患者が胃切除をしたと

する、術後何日間か経過した後、食事開始となるが、その内容ははじめに流動食が 2～3 日続き、その後 3 分粥、5 分粥、7 分粥、全粥となり、その後かなりの長期間全粥の摂取が推奨される。さて、この流動食から全粥にいたる経口摂取が意味することについて何故このような食事指導になるのかを説明しなさいといっても、「消化に悪いものは術後消化管の負担になるためよくないからです」という答えしか、今の外科医からは返ってこない。果たしてこの経口摂取の方法と在り方は癌患者にとって、いいのだろうかという疑問はまったくといってよほど外科医にはでてこない。これが現在の「消化によいものは術後の消化管の安静によいのだ」という外科医の常識論である。本当に不思議な常識論であるが私の考えている門脈血浄化論はこの常識論への挑戦でもあった。

私の心配とは、術後の消化のよい流動食が 2～3 日続き、その後 3 分粥、5 分粥、7 分粥、全粥という経口摂取の方法と在り方は患者の癌転移を促進するのに手を差し伸べてきたのではないかという危惧である。私の思い出の患者は、大腸癌で 11 回の全身麻酔科下に癌およびその転移腫瘍に対して私が手術を施行したが、すべての再発癌を切除あるいは転移リンパ節を郭清できるはずもなく確実に癌を遺してきた事実があるのに、28 年経過の亡くなる前に癌がどこにいつしまったのか不思議ではない患者がいるということであり、これこそが癌の自然治癒の証拠であるという現実である。では、この現実をちょっと理論的に推理してみる。

例えば、癌手術後の肝転移の予防として、以前は経門脈的に抗癌剤が投与されたりすることがあったが 1994 年の第 41 回大腸癌研究会の術後肝転移予防治療の特集ではその肝転移再発率は施設間によって数%から 33% と大きな差が報告されている。この差を手術時の操作や stage 分類の差から説明することは難しい。このような再発率の差は患者からみれば大変にショッキングな報告といえる。当

時、抗癌剤の予防投与によって肝転移が促進されたのではないかとの疑問を呈したのは私だけではなかったと記憶している。

私には富山医科薬科大学第二外科に在籍のころの抗癌剤予防投与による肝転移の危険性を指摘した動物実験がある。その実験とは、MMC one shot 大量投与が最も肝転移再発率が高く、5-Fu 系の経門脈的微量持続投与が低い再発率を示したというものであった。これは、使用抗癌剤の患者への投与時に、癌細胞への感受性試験をせずに投与すれば、このような抗癌剤の投与は肝転移の target organ である肝臓における局所免疫能を低下させ、肝転移が増強する可能性があることを物語っている。

*

それでは門脈血浄化論における「食物繊維摂取は？」の問題に移る。私の研究の中に、術後肝転移予防のために免疫賦活製剤を用いた実験があり、肝臓における局所免疫能の面からみってみる。例えば免疫賦活製剤を投与すると AOM（アゾキシメタン）によるラット大腸癌の発生を有意に減少させ、その時に大腸粘膜や門脈血のプロスタグランジン E₂（PGE₂）をも有意に減少させた。門脈血 PGE₂ の低下は結果として肝内の免疫能を相対的に増強する。免疫賦活製剤の投与だけでなく腸管内の環境を改善する食物繊維にも同じような肝内の免疫能賦活の作用があるのではないかということで、長い間研究してきたアップルペクチンを用いて、経口投与時の大腸粘膜や門脈血の PGE₂ を測定した結果、基礎食群のコントロールよりアップルペクチン投与群が 50% 以下の減少を示した。食物繊維の一つであるアップルペクチンは、特に強力な抗菌作用が私どもの成績からも明らかにされ、この作用が腸内細菌叢の変化をもたらし、腸内におけるハウスキーパー的作用を介して免疫賦活製剤と同じ作用を示したものと思われる。

この結果を受けて行った肝転移モデルを用いた実験では、アップルペクチンの経口投与によって

肝転移発生率と転移個数を強力に抑制したのである。この現象を説明するとすれば消化管内においてアップルペクチンのスキベンジャー作用が消化管免疫を介して肝内免疫能賦活に関与したことになる。門脈血の浄化によって「食物繊維による肝転移予防は可能である」ということになるがこの門脈血の浄化にアップルペクチンが腸管内の有害活性酸素（ヒドロキシラジカル）を消去するのに役立っているとすればさらに強力な援軍になるはずである。腸管内のヒドロキシラジカルの発生は、悪玉菌処理のために白血球が自ら発生させたヒドロキシラジカルを用いていることが明らかとなり過剰な産生により門脈血が汚染されていることになる。この過剰なヒドロキシラジカルをアップルペクチンが消去できれば門脈血浄化に極めて有効な作用ともなる。次にそのデータを示したい。

アップルペクチンは D- ガラクツロン酸を主体とする 260 個から 1300 個結合した長い鎖をなす高分子で平均分子量は 5 万～25 万ダルトンと考えられている。しかし、このような平均分子量の大きい食物繊維の場合、有害活性酸素、特にヒドロキシラジカルを消去する機能はほとんどないことが知られている。われわれはこの高分子であるアップルペクチンをペクチナーゼを用いて平均重合度を 27 個群から 4 個群のオリゴペクチンに調整して、アップルオリゴペクチンのヒドロキシラジカル消去能を測定した。

ESR スピントラッピング法で測定したところ、平均重合度が 20 個以上のアップルペクチンではヒドロキシラジカル消去能が 10% 以下であるが、平均重合度 4 個のアップルオリゴペクチンでは 84% と高率に Fenton 反応によるヒドロキシラジカルを消去することが判明した。また、さらに高温（約 300℃）加熱して低分子化したアップルオリゴペクチンも 84% と同じ程度に高率にヒドロキシラジカルの消去能を示すことが明らかとなった。

さらに、上皮細胞の細胞膜と親和性が強く、膜と DNA、糖鎖を傷害し、腸管内で過酸化脂質と鉄

分の反応により生成され、上皮細胞の障害に大きく影響を与える酸素ラジカルであるペルオキシラジカル (ROO·) についての消去能が認められるかを DPPH 法により測定したところ、低分子領域のアップルオリゴペクチンに高い力価を認めることも判明した。このことは私どものラットを用いた抗癌剤大量投与による敗血症モデルの成績における、アップルペクチンを投与した場合には敗血症発生が、コントロール群の100%に対して50%に抑制されることが示されており、この成績をこれらの上皮細胞保護効果から説明可能であると考えられる。

このことから、低分子化したアップルオリゴペクチンはヒドロキシラジカル消去能に優れ、ペルオキシラジカルも抑制することが判明した。アップルペクチンの低分子化した成分は腸管の上皮細胞を保護する機能にも優れていることを意味し、低分子化した食物繊維の腸管の健全化に果たす役割は非常に高いことを意味している。

したがって、このような上皮細胞保護効果によって細胞の状態が正常に維持されることは門脈血の浄化効果を裏付けるものであることも理解できる。これは、門脈血内の PGE₂ の低下現象をも裏付けることから肝臓機能がすこぶる健全な状態になっていることになり、肝臓への癌の転移が減少することにさらに理解が深まることになる。

*

食物繊維がこのように肝転移再発に影響を与えていることは、私ども外科医にとって大変に興味を引く現象であり、特に前述した癌手術患者の術後の食事指導の在り方に十分なる注意を払うべきであることを物語っている。ただ単に、流動食に始まって全粥に終わるという消化と腸管の安静によいからという前時代的なメニューを再考すべきことを物語っている。食物繊維摂取後のよく嘔むことから始まって、腸管運動を刺激することが消化管ホルモンの分泌を促し、さらに門脈血を浄化する結果が肝免疫能の改善をもたすことから癌の

肝転移を減少させるというメカニズムであると考えられる。

特に、非吸収性食物繊維などの摂取が癌の転移予防に大切な役割を担っているとすれば、現在の術後の食事指導からみた栄養管理法では逆に転移を増強している可能性があるという危険である。私は癌の自然治癒が食事指導によってさらに高まる可能性があると思っているが、手術後の確実に癌遺残のある患者の癌自然治癒のメカニズムの一つに術直後からの食物繊維摂取が大切であることの意義は大きい。

栄養とは吸収されるものだけをテーマとしてきた学問体系にも問題があるが食物繊維摂取による肝転移の予防が可能であるとすれば、今更述べるまでもなく術後だけでなく癌治療全般に果たす食品の役割の大きいことに、特に外科医を始め医師は眼を覚ます必要がある。薬物だけに期待を寄せる西洋医学も大いに反省すべきである。

田澤 賢次 (たざわ・けんじ)

1940年 青森県生まれ
 1969年 新潟大学大学院医学科修了、医学博士
 1986年 富山医科薬科大学医学部第二外科助教授
 1989年 文部省在外研究員としてアメリカ合衆国・クリーブランドクリニック財団病院大腸科に留学
 1995年 - 富山医科薬科大学医学部教授
 2003年 富山医科薬科大学医学部看護学科長及び副医学部長
 2005年 - 富山医科薬科大学名誉教授 (現 富山大学)

〈専門研究分野〉

大腸癌の治療と予防、アップルペクチンの研究、癌の転移メカニズムと癌予防、活性酸素と抗酸化物質、水素水の研究、熱ショックタンパク質の生体防御

日本アールヴェータ学会前理事長／日本ストーマリハビリテーション学会前理事長／日本バイオセラピー学会名誉会員／日本癌学会特別会員／日本大腸肛門病学会特別会員／日本消化器外科学会特別会員／アメリカ癌学会会員／国際大学結腸直腸学会会員／日本体育協会公認スポーツドクター／日本オリンピック委員会強化スタッフ委員