

連 載

がん予防学雑話(16)

－白血病 2－

青木 國雄

白血病については古くから X 線照射とかベンゼン曝露と関連して発生することが知られているが、それは白血病患者の一部にすぎない。大部分の原因は分からなかった。前述したように、白血病の頻度は低率であり、また低率な時代は若年者に多いので、先天的な素因と関係すると考えられた。同胞間の発生が観察されたり、染色体異常と関連するダウン症や Fanconi 貧血、Klinefelter 病に白血病の発生がみられたからである。

一方、白血病の頻度には国差や地域差があり、また時代とともに比較的短期間に頻度が変わり、年齢別分布も変化するので、遺伝要因ばかりでなく環境要因の介在が考えられていた。外的要因がわかれば予防の道が開けるわけである。

電離放射線との関連

1911年にすでに放射線取扱者の白血病が報告されている。X線が発見されたのは1895年であり、16年後である。1895年12月、レントゲンはすでにX線を用いて、妻の手のX線写真を発表しており、翌年から世界各地で骨折などの診断に利用されるようになっていた。体を透視できるというので世間の関心も強く、X線取扱者は写真をとるのに多忙であったようで、かなりの被曝を受けた人もあったわけである。防御という考えも全くなかったことは、ラジウムを研究したキュリー夫人もそうであり、血液病が原因で亡くなっている。1930年代に入り、医師、放射線専門医療技術者の他、X線の局所治療がされるようになり、そうした患者に放射線障害が発生していったが、その実態がわかってきたのは1960年以降である。もっとも動物実験では、早くから放射線の造血障害については知られていた。

放射線と人の白血病の関係が科学的に明確になったのは広島、長崎の原爆被曝者の白血病の研究によってである。1945年、広島、長崎に投下された原爆は、その爆風と熱線により、おびただしい人々を殺傷した。その上、生き残った被曝者は、その後50年間にわたり悪性新生物の高い発生が続いている。白血病は

被曝後増加し始め、5～9年にピークに達したが、その後さらに10年間、高い発生を示した後、減少し始めた。0-1Gyという低い被曝でも、非被曝者の5～6倍の高い発生率である。また、被曝線量の多いほど高率で、量と反応の関係を示した。

興味あることは広島と長崎では原爆からの電離放射線の質が異なり、広島はγ線と中性子線量が多いので発生頻度が高かったことである。被曝者は組織型別にみると非リンパ性白血病が多く、また慢性リンパ性白血病(CLL)が少なかった。広島では慢性骨髄性白血病(CML)が多く、長崎では1/2位であり、急性非リンパ性白血病は逆に長崎に高く、広島が低い。こうした放射線の質により白血病発生に差が生ずることは成立機序を考える上に重要な知見である。

身体局所の病へのX線治療後に白血病が発生することは、英国の強直性骨髄炎14,500例の詳細な調査で明らかとなっている。いろいろの腫瘍ができるが、白血病での死亡は52例で、照射後3～14年間にわたり発生が続き、線量が多いほど高率であった。胸腺肥大症へのX線照射や皮膚病へのX線治療後にも白血病が報告された。診断用のトロトラスト診断は戦時中、かなり多くの患者になされたが、その後白血病などの悪性腫瘍が多発し、わが国でも戦後長年にわたっている。こうした犠牲者があって、電離放射線に対する厳しい規則が法的に定められ、守られて今日に至っている。なお、放射線は多種類あるが、生物体内で電離作用があり、分離したイオンがDNAを損傷するものを電離放射線とよんでいる。

ベンゼン

ベンゼンはコークス製造の副産物としてできる無色透明の液体である。臭気が強く、揮発性の有害物で、各種の溶剤として使われ、また人造染料合成に利用されている。くつ、革製造やゴム工業で多く使われていたので、1890年頃からすでに中毒が知られていた。白血病との関係は1928年、フランスのLyonから報告されており、その後イタリーからの症例報告と、ベンゼン中毒者の剖検所見が発表されている。1950年以降は世界各地から中毒例と血液障害が報告されるようになった。名古屋周辺ではゴム草履の接着にベンゼンを用いていた家内工業の従業員が、狭い室内での作業のため中毒となり、さらに血液病も発生していた。こうした事態から労働条件の規制がなされ、わが国でも1960年に有機溶剤中毒防止規制が法的に定められ、1976年からは業務上疾病として補償も得られるようになった。米国ではベンゼンの制限量を1ppmと定めたが、それが完全に守られるようになるのに10年を要し、その間かなりの白血病が過剰発

生したことがわかっている。ベンゼン中毒者では、始めに染色体異常がみられ、それから血液病などの発生をみるので、染色体異常を引き起こす要因は大部分、血液病と関連すると考えられる。

ベンゼン関連の白血病患者の組織型は急性白血病が多いが、CMLやCLLもみられている。しかし、現在でもベンゼンを含む石油製品取扱者、ゴム、革製造業などでは十分な注意を払わなければ中毒が発生する恐れがある。近年、島らは名古屋周辺で溶剤を利用する小零細企業の調査をしているが、幸いなことにベンゼン曝露はほとんどなく、関連疾病も見つかっていない。

感染症

薬品を含めた化学物質以外では感染症と白血病の関係が注目されている。1908年、すでにニワトリでは濾過性病原体の移植により白血病を発生させている。

その後、牛、猫、ギボン（テナガザル）にも白血病を引き起こすウイルス感染症がわかっており、人の白血病もウイルス性のものがあるのではないかと疑われてきた。人でも白血病のクラスター（集中発生）が世界各地にみられ、伝染性の一証拠として挙げられていたからである。著者らも1970年初頭に、わが国の白血病集中発生を検討したが、一般的にいて感染説を支持する結果は得ていない。しかし、リンパ性白血病が南九州や沖縄、九州や中・四国の海岸線に多いことを最初に指摘しておいた。高月が成人T細胞白血病／リンパ腫(HTLL)を発表すると、1980年に日沼、三好らによりHTLLウイルスが検出された。その後、母子垂直感染が証明されて、人で初めての白血病ウイルス感染説が確認された。同じ頃、米国のPoieszとGalloらは西インド諸島出身の黒人の皮膚のT細胞リンパ腫の患者からC型レトロウイルスを発見、これが原因と1980年に発表した。日沼らの論文は1981年で、これより少し遅れているがほぼ同時の研究と考えている。HTLLについては、また後で述べたい。

ウイルス感染と白血病については数多い報告があるので、近い将来、新しいウイルスが検出される可能性も考えられる。

免疫要因

免疫不全を示す無ガンマグロブリン血症、Ataxia Telangiectasia、Wiskott-Aldrich症候群に高い白血病が発生することや、ある種の抗がん剤のように免疫抑制機能の薬剤を長期、大量投与した後に白血病が発生することはよく知られている。

免疫抑制を加えた腎移植患者にも悪性リンパ腫が高率に発生する。その他、慢性の炎症や自己免疫疾患にも白血病の過剰発生が報告されている。BCG接種児に白血病が少ないのではないかとの報告もある。

慢性リンパ性白血病(CLL)が多いのも免疫不全関連白血病としての特徴である。CLLの年齢分布は悪性腫瘍と似ており、加齢とともに指数関数的に増加する。つまり、環境要因の強い影響が考えられる。一方、骨髄性白血病は若年、青壮年、老年の3つの正規型分布で近似できることは、白血病への感受性の高い集団の存在が示唆される。3つの年齢群のこの白血病の分布も時代と共に高齢者の割合が増加しているため、外的要因の関与も考えざるをえない。

最近、発電所周辺での電場や磁場に関連して白血病過剰発生が報告されている。相対危険度は1.5～2.0前後で小さく、統計学的に有意でないものが多いが、メタアナリシスでまとめて検討してみるとリスクは小さいが有意となる。従って、もう少し研究を続ける必要がある。

まとめ

以上、白血病の原因は単一ではなく多種類あると考えざるをえない。発病機序は十分わかったとはいえないが、外的、あるいは内的要因により先ず染色体異常がおこり、その後、その後に外的要因の作用や宿主の感受性(反応性)がからんで、白血病発症にいたるものと推定されている。わが国では近年の生活条件の向上が若年死の減少をもたらした、白血病に感受性のある集団を生残させ、その中から白血病が発生し、欧米に近い頻度分布になってくとの仮説もある。また老年者での白血病の急増は、免疫が低下した高齢者の増加がその一因と考える人もある。

(つづく)

(名古屋大学名誉教授・愛知県がんセンター名誉総長)