

連 載

## がん予防学雑話(17)

### — 白血病 3 —

青木 國雄

分子生物学の飛躍的な進歩により、いろいろな疾病の発生機序が遺伝子レベルで解明されつつある。白血病もその一つであるが、まだ総括的に紹介できる時期ではないので、ここでは白血病の遺伝子要因に関する知見とか、白血病と血液・造血器疾患全体との疫学的関連についてふれる。

人の遺伝子要因の解明は臨床疫学的アプローチから始められる。白血病では欧米先進国で白血病の増加が目立ってきた1930年代後半から家族集積、つまり一家庭に複数の患者が比較的、短期間に発生するという報告がみられるようになった。血液病診断技術の向上や普及があったことも一因であろう。ちなみに1937年には欧州で国際地理病理学会が開かれ、血液病が取り上げられ、わが国からは勝沼精蔵先生(名古屋大学)が出席され、わが国に多い再生不良性貧血を発表しておられる。家族集積があっても直ちに遺伝要因によるというわけにはゆかない。家族は同じ外的要因に同じように長年曝露されている確率が高いからである。また、白血病には急性と慢性型、それに異なる組織型があることが分かり、その疾病特性も少しずつ相違があるので、当然病因も異なることが考えられる。それで病型別の検討がなければ因果関係ははっきりしないとの意見が出てきていた。

1960年代に入り、組織型別の白血病家族集積が報告されるようになった。オーストラリアの Gunz らの研究では、慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者の一親等は、他の近親者と比べ CLL の発生率が何倍も高かった。急性白血病でも同様、高率であったが、慢性骨髄性白血病(CML)では差はなかった。その他の研究をみると外因を考慮しても白血病の家族内多発は存在することを示唆していた。しかし、臨床疫学研究で外的要因を全て制御して検討することは難しく、“遺伝要因による”と結論づけるのは、もっと多くの確実な証拠が必要であった。

1969年、栗田宗次(名古屋大学)は白血病患者の家族歴調査を行い、血族婚の夫婦の子に白血病の発生が高いことを初めて報告し、注目を集めた。その後、外国でも同様な報告があった。1976年、ブルックリンで孤立的集団生活をして

いたシリア系ユダヤ人の女性グループに急性リンパ性白血病が多いことが分かり調査すると、血族婚が全体の約71%にみられ、そうした夫婦ではそうでないものに比べ30倍も高く白血病が発生していた。血縁という言葉があるように、この血族婚の知見は遺伝要因の介在の証拠として挙げられるようになった。

双生児の研究は遺伝と環境両要因の関係を明らかにする有力な臨床疫学研究である。これも1939年から1963年の間に欧米から少なくとも7件の報告がある。この中で規模が大きいのは英国のCourt-BrownとDollの5,143例の小児白血病死の症例対照研究とか、米国のMacMahonとLevyの3,472例、およびMiller.Rの21,659例の小児白血病死の研究である。白血病の予後が極めて悪かった時代であり、死亡例で十分白血病検討ができたわけである。いずれの研究も一卵性双生児の白血病死亡の一致率は二卵性児より有意に高く、二卵性のそれは一般の小児の頻度と差はなかった。これは確かに遺伝要因の介在を示していた。しかし、一卵性児のペア数は極めて少数であり、こうした遺伝要因が大部分の白血病の原因とはとても考えられなかった。

その後、生物学的研究—特に染色体異常分析が盛んになり、白血病の組織型別、急慢性型別に染色体異常が検討され、発病と関連するいくつかの示峻的な結果が発表された。白血病が多発するFanconi貧血とかBloom症候群といった遺伝疾患をもつ小児で染色体異常の頻度が高いので、一つの生物学的マーカーとして注目を集めたわけである。しかし、地域集団単位での研究は難しく、また広島、長崎の原爆被爆集団では染色体異常があっても白血病に移行する頻度はそれほど高くなかったことから決定的なマーカーとはならなかった。さらに新しい分析方法が待たれることになった。

1970年代からは白血球抗原であるHLA型と白血病との関連研究が広く行われるようになり、多くの特異的知見がもたらされた。これも診断、治療、予防に決定的な指標となるには少し距離があった。そうこうする中に遺伝子分析の時代に入ったのである。

白血病の疫学研究では遺伝要因というより環境要因の影響を受けた宿主要因の介在を示峻する報告が少なからず出ている。

著者らは白血病の国別頻度を比較したことがあったが、1970年代では先進各国間の頻度は男子1万対4~7、女子は3~5の間にあり、消化器とか呼吸器疾患という環境要因の関与の大きい悪性新生物に比べ、国間の差が小さいことに注目していた。わが国の白血病は以前の稿で述べたように極めて低率であったが、1950年頃から徐々に増加していた。しかし、1970年前後からその上昇は頭打ちになっていた。一方、白血病を除く血液、造血器疾患、これも血液幹細

胞由来の病であるが、その死亡率は白血病死の増加と共に逆相関するように減少していた。両者を加えた訂正死亡率は1955年から25年間、多少の変動はあったがほぼ一定しているという現象がみられた。白血病のうちCLLだけは40歳前後から加齢とともに年齢の6~7乗の率で急増しており、胃がんや肺がんに見られるパターンであり、骨髄性白血病やその他の型と異なった特性を示していた。それで、これは環境要因の影響が強い疾病と考え、その他の型の白血病と区別して考えることとした。CLLを除外して観察すると合計した血液・造血器疾患の訂正死亡率はより安定した年次動向を示していた。これは意外な結果であった。そこで病型別に構成内容をみると、この25年間、貧血など血球成分の減少する血液疾患死亡は減少傾向が続き、その減少分に相当する割合で白血病が増加していた。この現象はこの観察期間中、偶然にみられたものかもしれないので、組織型別の血液病死亡統計の入手できた世界12カ国(欧州7国、オセアニア2国、アジア(日本を含め)3国)で検討してみた。するとCLLを除いた血液病の合計訂正死亡率は観察できた7年間ほぼ一定で、各国間の差も50%以下と小さかった。また、白血病死亡率の高い国はその他の血液造血疾患死亡率が低く、逆もまた真であった。興味のあることは、日本やアジアの国々では赤血球が減少する疾患死が高いことであった。一方、米国とフランスでは貧血死亡は少なかったが、内容をみると相対的に溶血性貧血死亡割合が高く、イングランド、ウェールズやアイルランドでは欠乏性貧血が多く、溶血性貧血は少なかった。共に再生不良性貧血死亡は少なく、日本とは著しい差であった。なお、日本は溶血性貧血も欠乏性貧血も少ない。日本での年次動向をみると社会生活条件の向上と共に貧血疾患死亡が減少し、血液成分が増加する白血病や血小板増加や赤血球増加による死亡が増えてきた。つまり、社会生活条件により血液病の病型別パターンが異なることを示している。

こうした疫学的相関から結論は出せないが、仮説として以下のことが考えられる。血液・造血器疾患も環境が宿主の病的反応に強い影響を与えている。合計した血液疾患の頻度の国差が少ないことは、骨髄に関連する血液成分の疾患に高い感受性をもつ者は各国であまり差がないのではないかという考えが出てくる。そして、発症する病型は環境条件に左右されるわけである。もともと血液病と関連する外的要因の作用が非常に大きい場合はこうした法則性は攪乱される。例えば、モーリシャスというアフリカ東海上にある国では寄生虫症が極めて高率だったようで、それによる貧血死亡が高率であった。1960年代の全血液疾患死亡率は10万対30前後と極めて高く、その中80~90%は貧血死であった。その後、対策がすすみ貧血死亡が減少したといわれているので再検討した

いが、環境要因の影響が極めて大きいと前記の法則性は観察できなくなることが示している。

第二次大戦前および直後のわが国は結核や伝染病死亡が多く、若年死亡率が高く、白血病死亡率は極めて低かったことは既に述べた。このことは血液病に非常に高い感受性をもつグループは若年で死亡することを示唆している。第二次大戦中から戦後にかけて英国での小児白血病死亡率は肺炎死亡率の減少と共に上昇していたが、肺炎死亡率が頭打ちになると白血病死亡率の増加も頭打ちになっていた。これは感受性者の死因の競合のためとされている。より高年の集団でも環境条件次第で同様のことがあるかもしれない。というのも、血液・造血器死亡は前稿で述べたように小児期、思春期、成年期の山があり、それぞれ正規分布に近い3つの分布で年齢別死亡率分布曲線が合成できることである。つまり、少なくとも3つの感受性群が存在し、その分布が正規型を示しており、分布全体は時代により少しずつ移動する。日本ではこの25年間、高齢の方へ移動している。つまり、生活条件が良くなると全体として死亡年齢が高齢化することである。この仮説は前述の血液疾患死亡率の動向を理解するのに都合がよい。もっとも、人の集団の病の動向は複雑であり、単純には説明できないので、仮説にすぎないことをお断りしておく。

1990年代に入り、治療の進歩と共に特に若年の白血病死亡が減少しており、一方、高齢者では著しく増加している。今後の血液造血器疾患のパターンの変化が注目される。

(名古屋大学名誉教授・愛知県がんセンター名誉総長)