

連 載

## がん予防学雑話(18) 悪性リンパ腫

青木 国雄

わが国の1995年の悪性リンパ腫の年齢調整死亡率は男5.4、女2.8で1970年前半の1.5倍をゆうに超し、低率ではあるが増加の著しい腫瘍の一つである。治療法が改善しているので罹患者の増加はかなり目立っている。日本では45歳をこすと加齢と共に急上昇する。65歳以上は10万対男30.5、女17.7で、年齢別頻度曲線は1969-76年と比べると上昇勾配が強くなっており、加齢以外の要因の影響も考えられる。欧米での悪性リンパ腫死亡率は戦前戦後、増加を続けていたが、最近では頭打ちになっている。わが国の動向は欧米の頻度に近づきつつあるとあってよい。このことは悪性リンパ腫の発生に生活条件の欧米化も考えなければならぬし、もし生活条件と関連するのであれば、予防の道があるわけである。

リンパ肉腫や細網肉腫の中に分類されているアフリカの小児に多いバーキットリンパ腫はマラリヤに罹患して免疫力の低下した子供にEBウイルスが感染して発病するのではないかとされており、予防の可能性が高い。わが国の沖縄や南九州に多い成人T細胞リンパ腫はHTLV-1ウイルス感染が原因である。このウイルスは母乳を介して乳児に感染するのが大部分であり、授乳対策で患者は減少しつつある。ホジキン病は若年と高年の2峰性の分布を示す病であるが、若年性のもはウイルス感染が疑われている。しかし、高年層のは原因不明であり、わが国は若年層は極めて少ない。ホジキン病でも肉芽腫、肉腫、リンパ球、組織球優先型、結節硬化型などいろいろある。ホジキン病以外では菌状息肉腫としてかびが原因と思われるような病名の病、悪性組織球症、白血病性網内症とか、レットラー・シーベ病(乳児のリンパ腫)、悪性肥満細胞腫などの病、その他、明確に分類できない病が悪性リンパ腫の中に入る。つまり、大部分の悪性リンパ腫の発生原因は不明確で、前記のような多様な病名がつけられていることは、本態や発症機序が不明なことや、発症に多要因が介在していることを示唆している。

悪性リンパ腫という名称は1871年、ドイツのBillrothが命名したが、すでに

1832年ロンドンのGuy病院のThomas Hodgkinが7例の症例を報告していた。それによると全身のリンパ節が著しく肥大し、しばしば脾腫があり、貧血があらわれ、ついには悪液質で死亡する病であった。この病は結核と考えられていたが、Hodgkinは炯眼にもこれを別の疾患として記載していた。1856年同じGuy病院のWalksは新しい病としてリンパ腫を記載したが、後にHodgkinがすでに報告していたことを知り、1865年これをホジキン病と命名した。しかし、同じ年にドイツのCohnheimが前白血病という概念を提出し、ホジキン病もこの中に含めたので、長い間ホジキン病の討論が国際的になされなかった。少し前の1863年、高名なR.Vichowはリンパ肉腫とリンパ腫の存在を明らかにしており、前世紀にすでにいろいろの型があることが分かっていた。

病理組織像が単純ではないので明確な診断基準ができず、分類をめぐるいろいろな論議があった。1898年になりSternbergが、また1902年にReedがホジキン病に特異な巨細胞を発見、このReed-Sternberg細胞が決め手となりホジキン病は独立した疾患として、その他のリンパ腫と区別されるようになった。

細網肉腫、巨大瀰胞性リンパ腫、リンパ肉腫、ホジキン病の4つを一括して統一的に捉え、「悪性リンパ腫」と総称するようになったのは米国では1940年代、日本では1960年代に入ってからといわれるので、新しい疾病概念といってもよい。

多彩な機能をもつリンパ球であるので、多要因により特異的な病に発展し、したがって臨床病理像も多様であってもよい。一方、病理形態学的にはそれほど明確ではないので、臨床病態により、また発見者の名が病名となったようである。病理学には極めて優れた先人が輩出していたが、それでも単純、明快な分類は難しかった病である。

1960年代後半は、日本でもリンパ腫の研究が盛んになり、診断をめぐる多くの討論があった。愛知県がんセンター研究所は1964年末に開設されたが、初代研究所長の赤崎兼義先生は悪性リンパ腫研究の第一人者であり、臨床病理には須知泰山部長、臨床には太田和雄部長がいて、わが国のリンパ腫研究の一大中心地であった。しかし、ここでも臨床病理分類ではうまくいかなかった。それは悪性リンパ腫に治療薬が登場してきており、その適応や効果判定に有用な分類が必要となった背景があった。

米国では1943年、すでにホジキン病以外のリンパ腫にGallとMalloryが臨床に用いる臨床病理分類を発表しており、さらに研究して修正を重ね、1966年にできたRappaport分類は実際的に有用で、臨床家から高く評価されていた。

わが国はこの分類の検討が遅れていたこともあり、また1970年前後からの免疫学の進歩や新しい検査の登場があり、特にリンパ球のB細胞、T細胞の概念の導入もあって、リンパ腫研究の転換期を迎えていたわけである。ホジキン病では優れたRye分類があったが、病理学者間でも満足するほど診断一致率が高かったわけでもない。ちなみに日米間の同一標本の比較診断では不一致率が低くないことも判明した。この時、赤崎先生の診断精度が最も高かったので、日本側の評価を上げたが、そういった現象自体がもっと客観性のある診断法や基準を作ろうという気運につながったのは当然であろう。

日本の病理学者間の何年かにわたる研究や日米間の交流研究により、わが国では1978年にLSG分類ができた。同年のシアトルの国際がん学会時には悪性リンパ腫の衛星会議が開かれ、国際的な討議があった。1980年には新しい国際分類ができ、1982年に公刊された。これによってその後の悪性リンパ腫の病理発生や治療の研究が大きく前進したわけである。

WHOの国際分類(ICD)の第9回改訂(1979~1994年まで使用)では、悪性リンパ腫はコード200はリンパ肉腫と細網肉腫、その他、201はホジキン病(9亜型)、202はリンパ(球)様、および組織球組織、その他の悪性新生物(9亜型)に分類されていた。第10回改訂のICDでは大きく変わり、コードO2118で総括され、C81はホジキン病、C82は瀟胞性(結節性)非ホジキン病、C83はびまん性非ホジキン病、C84は末梢性および皮膚T細胞リンパ腫、C85は非ホジキン病、その他と不明型、の5区分となり、さらに細分されている。これ以外の悪性リンパ腫はC96の中に組み入れられている。10年前後でこのように大きく疾病分類が変化したことは珍しく、学問の進歩の激しさを示している。今後、経年的動向をみるには分類が一様でないので、いろいろ問題が出てくるわけである。

世界で初めてのがん治療薬ナイトロゲンマスタードの治療効果が確認されたのは悪性リンパ腫である。その効果は不完全であったが、その後のがん化学療法道の道を開いた。免疫現象の中核となるリンパ球、リンパ組織を守ることは生命の延長につながるだけに悪性リンパ腫征圧に寄せる期待は大きい。

(名古屋大学名誉教授・愛知県がんセンター名誉総長)