

連 載

がん予防学雑話(19) バーキットリンパ腫と鼻咽頭がん

青木 國雄

バーキットリンパ腫も鼻咽頭がんも筆者の研究歴にはない。しかし、1969年末、愛知県がんセンター研究所へ赴任すると、これらのリンパ腫と密接な関係が疑われているEBV(EBウイルス)をめぐって世界の注目が集まっていることを知らされ、疫学研究もいくつかあって、心を踊らせて研究成果を見守っていた記憶がある。それは動物では多くの検証があるのにまだ人がんの原因としてのウイルスが確認されていなかった時代であったからである。愛知県がんセンター研究所では伊藤洋平部長が既に学際的なウイルスの研究班を組織して、国内ばかりでなく台湾に出掛け、次々と新しい成果を発表して注目を集めていた。それに名古屋は血液病やリンパ腫の研究が昔から盛んであり、他の地域よりも熱い視線を注いでいたからかもしれない。

バーキットリンパ腫のことは以前から聞いてはいたが、専門外であり、しかもアフリカの地方病であったので普通の関心をもつに過ぎなかった。しかし、1980年バーキット博士が来日され、名古屋での講演会をもつことになり、その世話人の一人として講演会の他、瀬木三雄先生の研究室で暖かい、また意味深い話し合いをお聞きし、伊勢、鳥羽に同行して博士の飾り気のない、慎ましくて思いやりのあるご性格に接し、その厳しい真摯な研究態度と合わせて強く心をうたれた。そんなこともあり、こうした人物の業績だけに、俄かにバーキットリンパ腫を身近に感じるようになった。それで、この共通の病因EBVが疑われる2つの疾患の研究をめぐる20年余のエピソードを、乏しい知識であるが紹介したい。

デニス・バーキット博士は第2次大戦中から西アフリカ勤務を希望したが入れられず、1946年再び植民地勤務を志願して外科医としてアフリカのウガンダの病院に赴任した。ここで幼児から少年に発生する上頸がんにつづったのである。この腫瘍は極めて進行が早く、しばしば眼窩をおかすので顔面がこわれ、間もなく死亡する痛ましい病であった。2~14歳の小児が中心であるが、5歳児が最も多く、大部分は6~12週で死に至るほど経過の早い病であった。

博士はこれらの患者をきめ細かに観察し、1958年に発表したのが、世の注目を集めるようになったのは1961年Cancerへの投稿と、1962年UICC（国際対がん連合）の会議での発表であった。この会議でバーキットリンパ腫と命名されたのである。この珍しい病は毒性の強い化学療法薬で治癒するものがあり、さらに世界中のがん研究者の注目を集めることとなった。さらに博士はこの病の分布と病態を知るため、その特異的な腫瘍の写真とアンケート用紙をアフリカの病院やアフリカで勤務した経験のある医師に送り、症例の有無や病状の回答を受け、検討するという臨床疫学研究を始めた。そして、2人の助手と共に中古車に乗ってアフリカ各地をめぐり、50以上の病院を訪問してさらに患者の確認と臨床像を検討した。200例を超す症例が集められ、その地理分布を観察すると、アフリカ中部の赤道周辺地帯、西はダカール付近から東海岸に渡り帯状に横断して分布していることが分かった。これらの地域は降水量が多く、気温もそれほど高くなく、人が住みやすい地帯で、それだけにマラリヤの蔓延地帯でもあった。高度1500m以上の地域には患者は少なかった。バーキットリンパ腫の子供は皆マラリアに罹患しており、“マラリヤのある所にバーキットリンパ腫があり、マラリヤのない所にバーキットリンパ腫はない”と名古屋の講演会で繰り返し明言された姿が印象的であった。博士らは腫瘍の病因について、これは蚊が媒介するものではないかと考えていたようである。名古屋の講演では低栄養の子供がマラリヤにかかり、免疫状態が悪い者に他の因子が加わり、発病するのではないかと言われ、EBVは当然口にしておられた。バーキット腫瘍の発表後、多くのウイルス学者が病原体の追求を始めた。この多発地帯のような適当な気温の下ではウイルスが増殖しやすいので病因となってもよく、この腫瘍から原因ウイルスを検出しようとは誰も考えることである。日本からもアフリカへ研究者が出向いていた。

バーキットリンパ腫の微生物学的研究から多くの病原体が検出されたが、大部分は関係がはっきりせず、EpsteinとBarr両博士が分離したDNA型のヘルペスウイルスが最もこの腫瘍と密接な関連を示した。このウイルスは彼らのイニシャルをとり、EBウイルス(EBV)と命名された。EBVは細胞からの分離はウイルス学の大家ヘンレー博士でも難しかったが、細胞封入体や血中抗体は100%の患者で証明された。しかし、このEBV感染は健康な一般人でも50%から80%の人に見出されているのに、患者、つまりバーキットリンパ腫はアフリカとニューギニアなどの限られた地域でしか多発しないので、単一の病因とするには矛盾があった。もっとも稀には白人の間でもあることが分かった。しかし、人がんウイルスというには尚早であったわけである。

その後、多くの研究が続けられ、EBVが人の細胞をトランスフォームさせるなど、いくつかの証拠が集積され、人がんウィルスの一つとしての地位を現在まで保っている。一方、低栄養やマラリア対策の進展とともに、この病も減少しつつあるが、1980年代でも特定の種族に多いという。EBVについては最近、わが国の胃癌患者でEBV抗体価の高いグループがあり、発がん機序をめぐる討議が続いている。

EBVで興味があるのは感染性単核症との関係である。ヘンレー博士の助手でEBVの実験中感染性単核球症が発生し、それがEBVによることがわかった。EBVウィルスは唾液に多く、キスで伝染する。若い年齢層にも罹患率のピークがある。病状はまもなく消失するが、治癒後も長くEBV抗体が残る。これらの回復者からリンパ腫が発生したとの報告は筆者は知らないが、患者の上咽頭から得られたEBVが人の正常白血球細胞をトランスフォームさせることは分かっている。

EBVは白血病や鼻咽頭がんからも検出されており、特に、鼻咽頭がんは中国系の人々に特異的に高いので、研究者の注目を集めるようになった。

咽頭部は口腔の後腔で、下部は喉頭に、上部は鼻腔につながる部分である。鼻から吸入された有害物質はここでぶつかって上下へわかれる所であるので、有害物質があれば癌が多発してもよい部位である。古い研究では、鼻咽頭がんがシンガポールの中国人に高いことが1912年に報告されていた。1960年代に入り、Muirがシンガポールで、Buellがカルフォルニアの中国人で鼻咽頭がん死亡が著しく高いことを報告し、白人の20倍から30倍以上の死亡率であったという。ただ、中国人2世は頻度がかなり低くなるので、生育環境の影響も強いと考えた。中国人は20歳代から高い発生率を示すので、幼少時からの発がん要因が疑われていた。平山 雄部長（国立がんセンター）はインドとか東南アジアで口腔、咽頭がんの疫学研究をしており、1966年の論文の中に既にその地域差を指摘していた。その後、鼻咽頭がんに限定した疫学研究報告（1972年）をみると、わが国の1970年前後での鼻咽頭がん死亡率は10万対0.1~0.3に対し、シンガポール中国人は10万対18.7、香港では24.3と日本の60倍以上高かった。中国では広州など南部でおしなべて高かった。台湾も高率であり、生活背景が似ている沖縄に比べ何倍も高い。そして、台湾人では10歳代に小さい死亡のピークがあり、20代から加齢とともに急速に死亡率が上昇し、60代で10万対100前後となる。一方、わが国では若年がんは稀で、ピークもなく、60代でも10万対0.7と低い。加齢とともに上昇するカーブは遺伝要因より環境要因の関与を示唆するものと考えている。タイ国では中国系が高率であるが、中国

系と他人種の混血者は中間の頻度であった。ハワイの日系米人は低いが、日本人の3倍であった。移民で多少変化するのであろうか、民族特異性が大いに疑われるが、家族集積は稀である。EBV感染者中での発病率は特に中国系に著しく高いわけではないといわれる。米国では2世で死亡率の低下とか、短い学歴や低い所得層ほど高いので、社会経済的要因も無視できないわけである。

伊藤洋平部長らは国内と台湾での鼻咽頭がん患者についてEBV感染を調べているが、いずれも高率に陽性、しかも、160倍以上希釈した血清での陽性者（反応が強い）が大部分であった。また台湾人の患者の方が日本人の患者より抗体価は高いという。しかし、正常人でも80%の陽性率を示し、50%前後は160倍以上という高い値を示したものもあった。陽性者の発病者は日本では極めて低い。単純にEBVが原因とはいえないわけである。伊藤らは、EBV以外に何か別の因子、がん促進要因（プロモーター）が存在しEBVに作用して発症させるのではないかと考え、クロトン油のがんプロモーター作用に着目していた。中国の鼻咽頭がん多発地帯にそうした成分を含む植物や日常生活関連物質の利用を検討し、示唆的なデータを得ていたが、それ以上には進まなかった。

ちなみに瀬木が1977年、世界79地域のがん登録データをまとめているが、鼻咽頭がん罹患率は米国カンボジアのBay areaの中国人がシンガポールの中国人と同様10万対19前後で最も高く、移民しても低くなっていないデータであった。（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）