

地域がん登録と疫学研究 —成人T細胞白血病・リンパ腫を例として—

田島 和雄*

はじめに

国や地域におけるがん対策を効率よく推進させていくための情報として、地域がん登録は不可欠と考える。さらに、がんの疫学研究を進めていく場合、地域がん登録と人口動態統計から得られる情報が、研究航路における羅針盤の役割を果たす。一方、正確ながん情報を把握していく背景には、がんの自然史に基づいた臨床的、病理学的分類があり、それを補助する診断技術の向上の貢献は大きい。

地域におけるがん予防対策のために有用かつ不可欠な地域がん登録

1. 対象集団のがん疾病罹患分布の把握
2. がん対策の策定に必要な基礎情報
3. 対策効果を評価するための情報提供

1970年代になってリンパ球の免疫学的分類（T、B細胞など）方法がめざましく進歩し、それが造血器腫瘍の診断にも応用されるようになり、リンパ腫の新しい臨床病理学的分類が確立された。われわれが過去20年間も実施してきたATLの疫学研究は、リンパ腫の新しい臨床病理学的知見に基づいて明らかになった特異的地理分布を疫学的に説明するために始まった。そして、ATLの疫学研究を開始した頃に原因ウイルスも発見され、その後10年の間にATLの予防方法が確立されるに至った。本報告ではATLの疫学的特性を追

いながら地域がん登録との関わり合いについて紹介していきたい。

疫学研究に利用される地域がん登録

1. 研究課題を設定するための情報
2. がんの記述疫学的研究の資料
3. 分析疫学的研究の資料
後ろ向き(症例・対照)研究
前向き(コホート)研究
4. 介入研究の効果評価のための情報

1. 研究背景

アジア地域でATLが特異的に分布している日本人を除くと、世界の他の好発グループとして中央アフリカや中南米の黒人がいる。その他にも全地球上の少数民族に散発的に観察される。しかし、世界で見出されるATL症例のほとんどが、近年における好発地域からの移住者で占められていることも、ATLの特徴的疫学所見である。現時点では、ATLの診断技術や患者登録の精度の高さ、および特異的な疫学所見から、日本がATL研究の中心的役割を果たさざるを得ない。

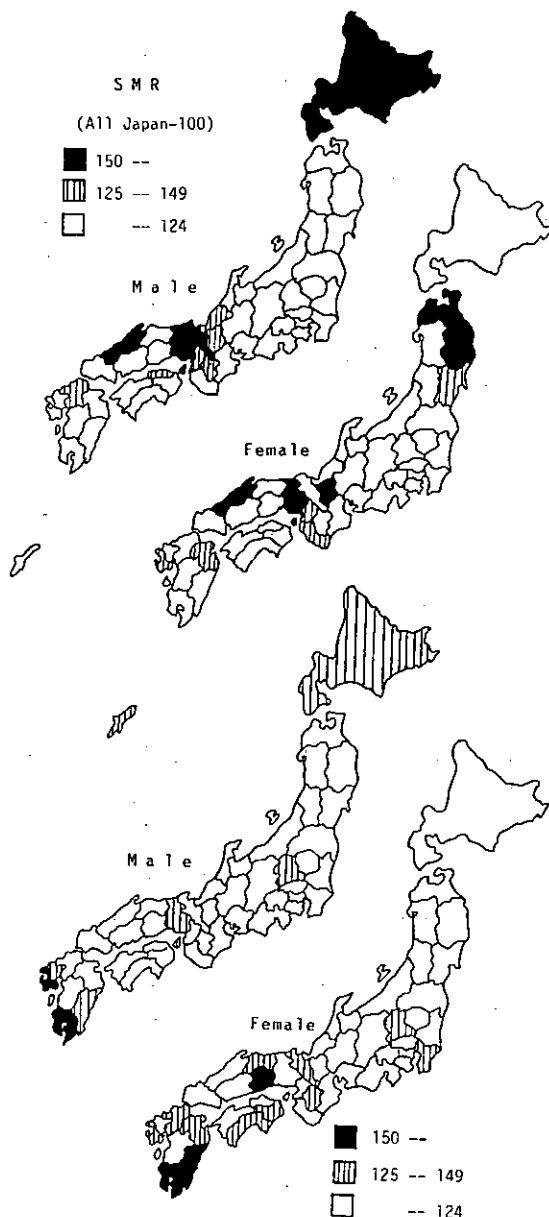
原因ウイルスであるヒト白血病ウイルスI型(HTLV-I)の感染は乳幼児期に起こるにもかかわらず、ATLの小児での発症は極めてまれで、日本人の平均潜伏期間は60年と推定される。推定罹患率は、HTLV-I感染者において40歳過ぎてから年間0.1%、

*愛知県がんセンター研究所疫学部長

連絡先：〒464 名古屋市千種区鹿子殿1-1

70歳までの累積リスクで2-5%と算出された。ATLの予防方法は断乳や短期母乳(6ヶ月以内)による母児感染阻止が最も効果的で、日本や中央アメリカの好発地域ではすでに実施されている。ATLの決定的な治療方法は未だ開発されておらず、予後は極めて不良である。その点の対応策については、対エイズ戦略とも併せて、新しい研究の進展に期待したい。

図1. 全国の性別、期間別に比較したホジキン病の都道府県別標準化死亡比の分布図
(上図: 1979-81年、下図: 1969-71年)

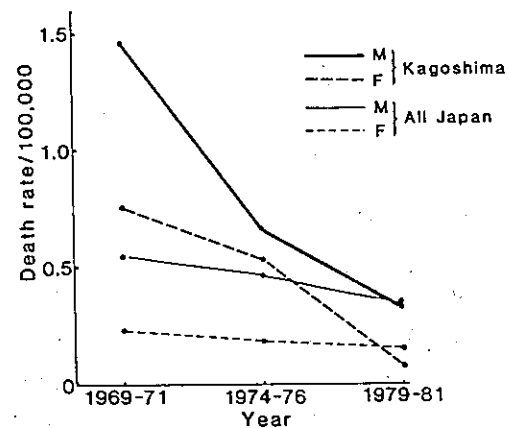


2. 診断の精度

ATLが独立疾患として造血器腫瘍の中に位置づけられたのは、1976年に高月らが国際学会で発表してからのことである。それまでATLは、リンパ性白血病、リンパ肉腫、細網肉腫、悪性細網内皮症、ホジキン病などと診断されたように、病理組織像も多様であった。その当時は血液病理学の専門家にとっても、ホジキン病との判別が困難な、紛らわしい症例が多々あった。それを説明する記述疫学的所見として、1970年前後に南九州で著明に高かったホジキン病の死亡率が、1980年前後にはほぼ全国レベルになった(図1)。

それは鹿児島県におけるホジキン病の経年変動を全国のそれと比較していくと、より明らかになる(図2)。つまり、ホジキン病の罹患率が10年の間に低下したわけではなく、リンパ腫の診断基準の変遷に伴って、従来はホジキン病と診断されていた患者がATLと診断されるようになって、その結果として相対的にホジキン病が減少してきたのである。

図2. 日本と鹿児島県におけるホジキン病の年齢調整死亡率の経年変動の比較



がん対策を進めていく上において、疾患の記述疫学的所見を正確に把握するための診断基準の標準化が重要となる。これまでも診断の変遷が、疾患の分布変動に大きな影響を与えた例は少なくない。つまり、呼吸器疾患、

脳血管疾患、心臓病などのような一般的な成人病・(生活習慣病)においても、それらの病態を詳細に分類していくことにより、大きな分布変動を生じてしまった。

してきたので、変動を観察していくには有用な情報となり得る。

精度の高い地域がん登録を推進していくために検討すべき課題

1. 登録の目的・制度への高い理解度
2. 疾病の診断基準の経時的変遷の把握
3. 診断精度の変遷と地域間の統一性
4. 登録精度の変遷と地域間の統一性
5. 時代に即した解析内容と意義の検討
6. 継続による情報価値の向上の理解

地域がん登録の精度を向上させる要因

1. 登録に対する医療従事者の理解度
2. 設問項目の選択:項目は必要最小限
3. 登録票の簡便性:質問内容の理解度
4. 登録資料の還元:情報提供のサービス化

3. ATLの全国実態調査

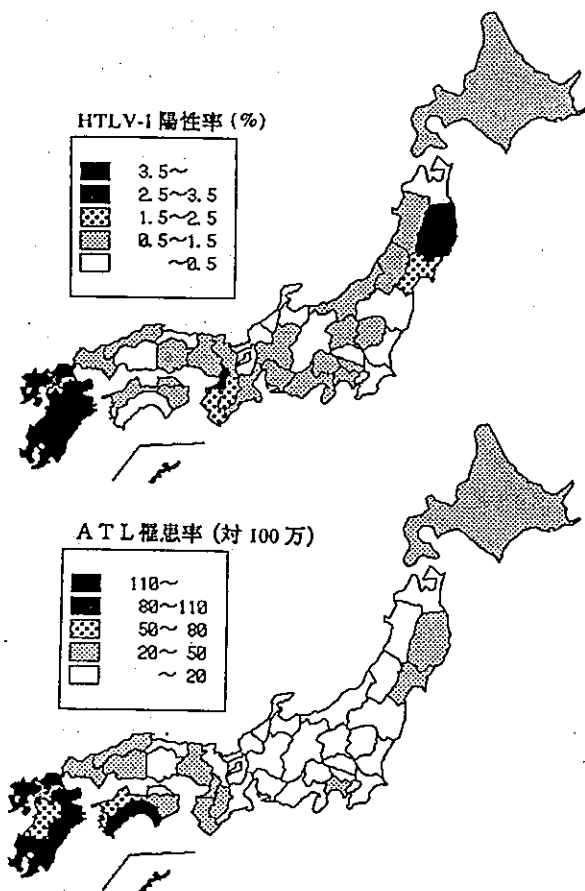
われわれは約10年前から、全国の大病院(200床以上)を対象にATLの全国実態調査を2年毎に実施してきたが、約5割の病院の協力下に、日本のATLの罹患分布の実体をほぼ把握することができた。ここで5割の登録率は決して満足のいくものではないが、経時的にみていくと、その登録率がほぼ安定

日本の患者は全国に幅広く分布しているが、主に南西地域に集積している。また、日本では年間700例以上の新発生患者が推定され、患者の半分以上は九州地方で発見される(表1)。しかも東京、名古屋、大阪などの大都市部で観察される患者の90%以上は、南北日本のATL好発地域からの移動者で占められている。患者数は男で多く(女の1.2倍)、55-65歳にピークがあり、最近の平均年齢は60歳に達する。これらATL患者の性、年齢、地理分布にはHTLV-Iの感染者(抗HTLV-I抗体陽性者)の分布が背景にある(図3)。

表1. 第5-7回のATL全国実態調査による日本のATL患者の登録分布

比較項目	第5次調査	第6次調査	第7次調査
調査対象診断時期	1988~89年	1990~91年	1992~93年
対象施設数(%)	1,287(100%)	1,864(100%)	1,863(100%)
回答施設数(%)	780(60.6)	1,009(54.1)	931(50.0)
報告施設数(%)	226(17.6)	223(12.0)	210(11.3)
有効報告患者数(%)	790(100%)	708(100%)	712(100%)
九州地方(%)	448(56.7)	369(52.1)	402(56.5)
九州地方以外(%)	342(43.3)	339(47.9)	310(43.5)
性比(男/女)	1.17	1.26	1.13
平均年齢(歳)	58.4	58.2	58.9
範囲(歳)	19~88	26~89	25~87
40歳以上の割合	93.3%	93.9%	95.7%

図3： 献血者のHTLV-I感染率の都道府県別分布（1984年、上図）、およびATL全国実態調査によるATLの推定罹患率の都道府県別分布（1988-93年、下図）



現在、日本には百万人以上のHTLV-Iキャリアーが全国に分布していると推定されているが、キャリアーの年齢分布および地理分布と、ATL患者のそれらとは全く一致する。中高年を過ぎると、女のキャリアー率が男に比べて約5割高くなるが、それは患者の罹患数の増加にはほとんど関連しない。また、キャリアーの分布は極めて特異的で、好発地域においては、周辺の市町村との交流が長く隔絶されていたような、交通の不便な集落でのみ高率に温存されている。さらに、九州の離島における詳細な分析によると、高率に感染している集落と低率感染の集落が隣接していることもあり、このウイルス感染者の地理的な流行特性と過去の人々の移動史との間には深い関係があることを緒実に示している。

4. 人口動態統計からの推計

ATLの好発地域である九州地方を対象に、人口動態統計からATLの推定罹患数を算出してみた。ここでは、ATL患者は、罹患して1年以内に死亡し、九州地方以外のATLの罹患率は無視できる程度で、九州地方におけるリンパ系腫瘍の過剰死亡率はATL死亡に起因する、などの仮定を設定した。解析対象となった期間は1983-87年と1988-92年で、対象疾患は全リンパ系腫瘍（ICD9では200-202、204）で、九州地方以外の39県の性・年齢別死亡率を比較対照として用いた。ここでは、ATLの死亡数を、非九州地方の年齢調整死亡率から求めた九州地方の期待死亡数と、実際に観察された死亡数との差、として算出した。

九州地方におけるATLの罹患数を人口動態統計より推計する場合の仮定

1. ATL以外のリンパ系腫瘍の罹患・死亡は全国で均一に起こる
2. ATLの致死率は高くほとんどの患者は1年以内に死亡する
3. 九州地方以外のATLの罹患・死亡は無視できる程度の数である
4. 全国と比べた九州地方のリンパ系腫瘍の過剰死亡はATLに寄与する

それらの計算によると九州地方では、年平均（1988-92年）約587例のATLの犠牲者があり、それは全国実態調査で得られた数の2~3倍にあたる（表2）。全国実態調査では地域により病院の協力率が異なり、それが罹患登録数の変動に大きく寄与している。また、実態調査による年齢分布に比べて平均年齢が5歳高く、実態調査では高齢患者の多くが登録漏れになっている可能性が示唆された（図4）。

表2. 人口動態統計と全国実態調査から求めた九州地方各県におけるATLの推定罹患数および病院の回答率

県	人口動態	全国調査	回答率
福岡	86 (15%)	33 (16%)	49%
佐賀	30 (5%)	8 (4%)	56%
長崎	102 (17%)	44 (22%)	58%
熊本	59 (10%)	11 (5%)	44%
大分	32 (5%)	16 (8%)	53%
宮崎	66 (11%)	30 (15%)	57%
鹿児島	149 (25%)	36 (18%)	40%
沖縄	67 (11%)	25 (12%)	38%
九州	587 (100%)	203 (100%)	49%

5. 地域がん登録

ATLはリンパ系腫瘍の中でも特殊型で、臨床病理学的所見からは、主に急性・慢性リンパ性白血病と悪性リンパ腫（中細胞型、混合型、大細胞型、多型細胞型、免疫芽細胞型など）に大別され、人口動態統計の資料からは、現時点ではATLを判別することは不可能である。ICD-10から独立コードが設

けられているので、将来はATLの死亡率を算出することも可能になる。現在の血液学的診断基準によると、ATLは急性、慢性、腫瘤、くすぶりの各4型に分類される（表3）。

さて、九州地方のATL好発地域である長崎県では、1985年から地域がん登録においてATLを他の造血器腫瘍と判別している。そこで、長崎県の地域がん登録の報告資料を借用し、ATL全国実態調査による登録数、人口動態統計資料からの推計数、地域がん登録による罹患数（1988-92年の平均）の3者を比較してみると、それぞれ44例、102例、77例となった（表4）。つまり、人口動態統計の資料から推定したATL患者数は、地域がん登録から得られた数より大きくなり、それがATL罹患の実態を把握しているとすれば、がん登録では約1割が登録漏れになる。特に、それは75歳以上の高齢者で著しい。これらの結果を総合すると、近年長崎県におけるATL罹患数は約100例と推定でき、病院の協力による実態調査では地域がん登録で届けられる患者数の約5割が届けられている。

図4. 九州地方のATL全国実態調査（1992-93年）と人口動態統計（1988-92年）から求めたATL患者の年齢分布の比較

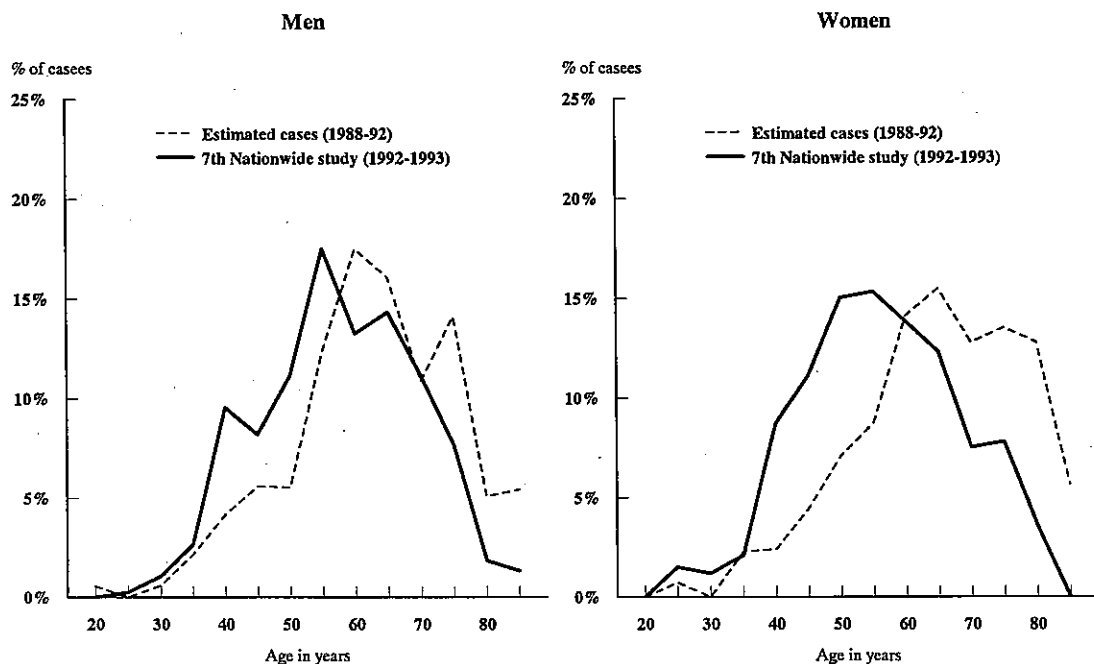


表3. ATLの臨床病型分類と臨床病態像

	急性型	慢性型	腫瘍型	くすぶり型
リンパ球数($\times 10^9/l$)		≥ 4	< 4	< 4
異常リンパ球	あり		$\leq 1\%$	$\geq 5\%$
花びら様細胞		時々	なし	時々
L/DH		$\leq 2N$		$\leq 1.5N$
補正Ca値(mEq/l)		< 5.5		< 5.5
腫瘍病変			あり	なし
リンパ節腫大				なし
肝腫大				なし
脾腫大				なし
中枢神経		なし		なし
骨		なし		なし
腹水		なし		なし
胸水		なし		なし
消化管		なし		なし

Shimoyama, et al : Brit J Haematol 79:430, 1991より

表4. 人口動態統計、地域がん登録、全国実態調査から求めた長崎県におけるATL患者の推定数の比較 (1988-92年)

年齢群	人口動態	がん登録	全国調査
≤ 39	5	15 (3.00)*	10 (0.67)#
40-59	129	148 (1.15)	84 (0.57)
60-227	227	200 (0.88)	89 (0.45)
≥ 75	149	90 (0.60)	35 (0.39)
合計	510	453 (0.89)	218 (0.48)

* がん登録/人口動態、#全国調査/がん登録

6. ATLの国際研究の展開

世界中を見まわしても、ATLの基礎研究、疫学研究、臨床研究は、日本で最も進展しており、ATL患者の登録数も群を抜いて高い。しかし、世界中の詳細な地理分布に目を移していくと、ATLに関する多くの興味深い疫学研究を展開させることが出来る。その一例を紹介してみたい。

HTLVにはI型とII型とが存在し、I型は日本、アフリカ、パプア・ニューギニア、中南米などを中心とする世界の限られた地域の民族に幅広く分布する(図5)。また、HTLV-IはATL以外にも、慢性脊髄症(HAM)や原因不明の葡萄膜炎(HAU)など、いくつかの疾患と関連している。当然のこ

とながら日本では、ATLとHAMの患者は同一地域に分布している(図6)。南米のチリにおいてはHAMの患者が比較的多く観察されるが、ATLは極めて少ない。それらの地理分布の特異性は、宿主側の特性に関連した発病機序解明のための基礎研究に重要なヒントを与えている。

一方、II型(HTLV-II)は米国の毛髪様細胞白血病の患者から分離されたが、病原性も明かにされないまま、その存在すら疑問視されていた。最近になって、中米の先住民の集団に高率にHTLV-II感染者が存在することが明らかになり、再びHTLV-Iと同じ土俵に登場してきた。その後の疫学調査によると、HTLV-IIもHTLV-Iと同様の伝播様式を呈し、中米のみならず南米北部からパタゴニア南端まで、広く南米先住民に分布していることが明らかになってきた(図5)。また、HTLV-Iが、中南米のモンゴロイド集団ではアンデス先住民に限って分布することも興味深い。

最近、プロウイルスDNAによるHTLV-I/IIの亜型、ウイルス関連疾患の発病に関する免疫遺伝学的研究などが、南米の各地域に孤立して居住している先住民集団の血液材料を用いて実施され、アンデス先住民のHTLV-Iと同じ亜型が、日本人や中央アジアのモンゴロイド集団に存在すること、また南米においてHTLV-IとHTLV-II

図5. 世界のHTLV-I/IIの分布

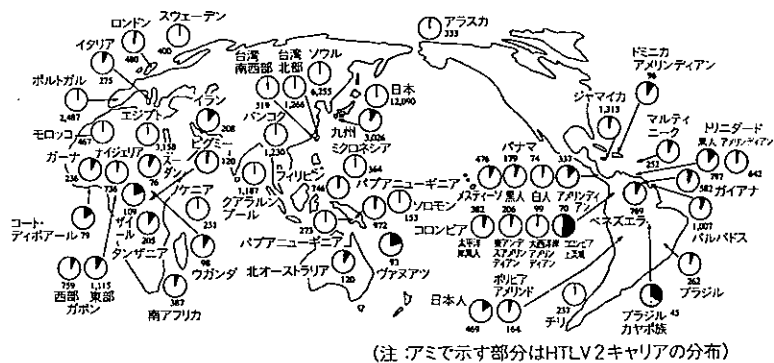


図6. 日本におけるATLとHAMの分布

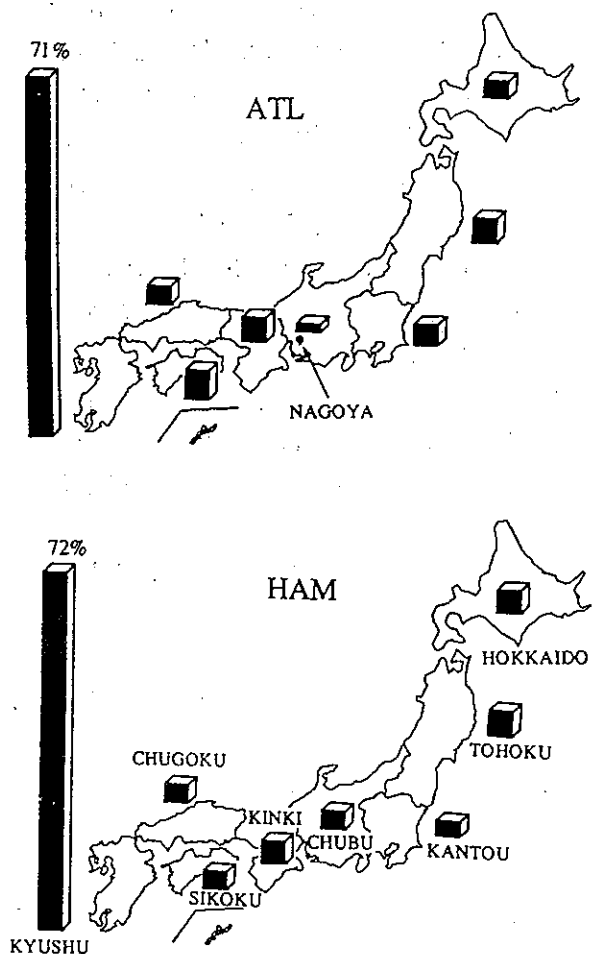


表5. 日本人のATLとHAM患者におけるHLAハプロタイプと南米モンゴロイド集団の部族別HLAハプロタイプの分布

ハプロタイプ DRB1/DQB1*	日本人 (対象数)			新大陸先住民族 (対象数)			
	一般人 (732)	HAM (110)	ATL (68)	アンデス (28)	オリノコ (58)	北米 (86)	
I群	0901-0303	15.3%	8.2	23.5	10.7	0	5.8
	0802-0402	1.2	0.9	5.4	26.7	1.7	7.0
	0403-0302	2.2	0.9	4.8	10.7	0	1.2
	1406-0301	1.9	0	2.9	10.7	0	2.3
	1501-0602	6.7	2.7	10.3	0	0	3.5
II群	0407-0302	0.8	0	0	10.7	0	22.1
III群	0101-0501	4.8	16.4	0	0	0	0
	0803-0601	9.0	15.5	8.8	0	0	0
	0405-0401	11.2	16.4	8.8	0	0	0
	1502-0601	7.7	10.9	2.9	0	0	0
IV群	1402-0301	1.4	1.9	0	3.6	51.7	11.6
	1602-0301	0	0	0	0	20.7	4.0
	0404-0302	0.3	0	0	3.6	15.5	2.3

* Allele type

を温存している先住民族集団は、ヒト白血球抗原 (HLA) 型やそのDNA配列から著しく異なる、などが明らかになってきた (表5)。

一方、日本におけるHTLV-I感染の免疫応答に関する免疫遺伝学的研究から、ATLとHAMの患者群間では、HLAのハプロタイプ (DRB1-DQB1) に大きな差が見られ、南日本の住民に維持されてきた遺伝形質はATL型と類似し、日本列島中央部で混血を繰り返しながら形成されてきた日本に広く分布している住民の遺伝形質はHAMと主に結びついていることが明らかになった。それは、南米のATL、HAMの患者間でも同様に対応していた。

HTLV-Iを保有する南米のアンデス先住民族は、日本のATL患者群と類似した遺伝子配列を維持しており、アンデス先住民族の顔貌が日本人に最も類似していることと合わせて実に興味深い。さらに、アマゾン川やオリノコ川周辺、およびパタゴニア地方などでHTLV-IIを保持している先住民族は、日本人やアンデス先住民族とはかなり異なる遺伝子配列を示していた。HTLVは、外来性のウイルスではあるが感染力は弱く、主に母児間で垂直伝播していくので、閉鎖された集団の遺伝学的特性を把握するための指標として有用と考えられる。

おわりに

がん対策と疫学研究を推進していくため、またがんの国際比較を可能とするため、日本でも精度の高い地域がん登録の継続が求められる。そのためには、各地方自治体の保健行政、病院、診療所、など各関連機関の深い理解と協力が必要である。地域がん登録の精度が上がれば情報としての価値も高まり、従って医療機関からの協力も得やすくな

る。しかし、登録精度が低いと、周囲から情報としての価値も認められにくく、協力体制も強化できない。そこに地域がん登録が宿命的にかかえているジレンマがある。

そのジレンマを乗り越えなければ、いつまで経っても精度の高い地域がん登録は確立され得ない。地域がん登録は一般的に日陰的な仕事と考えられており、数十年間も忍耐強く持続的に取り組んでいって、はじめて偉大な仕事として完成されて世に認められる。そして多くの人々のために有用ながん情報として甦ってくる。さらに、その情報を用いることにより、有用な国際的疫学研究も可能になる。

最後に、ATLをモデルとしながら、民族疫学的観点から、モンゴロイドの移動とそれに伴う病気の移動について私見をまとめてみた。ほとんどの成人病（主な生活習慣病）は環境変動と宿主特性に起因する。すなわち、各集団の形成してきた文化的背景に負うところが大きい。決定的な宿主特性をもった某民族においても、元の居住地域を離れて全く異なった環境地域へ移動していくと、その集団の疾病構造は大きく変動して行く。また、疾病の中でも、消化管がんや乳がんのように環境変化による罹患変動が極めて早いものから、リンパ腫や白血病のように宿主側の要因が強く保持されており、環境変化による変動が少ない疾患まで様々である。「民族の移動により病気が動く」。これからは地球規模で、ダイナミックな民族疫学研究を展開していくことが重要課題となる。そのためにも地域がん登録の整備がますます重要になることを、最後にあらためて指摘しておきたい。

参考文献

1. 田島和雄編集：がんの民族疫学—新しい疫学研究への指向、癌の臨床、別集、篠原出版、1993年。
2. 田島和雄：新大陸を目指すモンゴロイドの移動、梅原猛他編集、文明と環境、第3巻「農耕と文明」56-75頁、朝倉書店、1995年。
3. Tajima, K. and Hinuma, Y.: Epidemiology of HTLV-I/II in Japan and the world. Gann Monograph on Cancer Research Vol 39, Advances in Adult T-cell Leukemia and HTLV-I Research, eds. Takatsuki, K et al. pp 129-146, 1992
4. Tajima, K. and Sonoda, S. eds.: Ethnoepidemiology of Cancer, Gann Monograph on Cancer Research Vol 44, 1996.
5. IARC: Cancer Incidence in Five Continents. Vol VI. IARC Scientific Publication Press Lyon, 1992.
6. 厚生省大臣官房統計情報部：人口動態統計（1969-95年）、厚生省統計協会、1970-96年。
7. 花井彩（厚生省がん研究助成金研究班、主任研究者）：地域がん登録の精度向上と活用に関する研究、平成7年度報告書、1996年。
8. 長崎県福祉保健部、長崎県がん登録室、（財）放射線影響研究所：長崎県がん登録事業報告、平成7年度、1996年。