

血液学の歴史と白血病の話（62・12・19）

脇坂 行一（S8理乙）

ご紹介いただきまして恐縮に存じます。大変遅れまして申し訳ございません。只今から、血液学の歴史と中でも最近とくに話題になっております白血病につきまして二・三お話を申し上げます。

血液学の歴史は大変古いのでありまして、表にありますように紀元前約二万年の後期旧石器時代、オーリナシアン期のスペインの洞窟に描かれておりますマンモスの像に、心臓部からほとばしり出ている一条の赤い線が描かれておりますが、これは恐らく血液を意味するもので、心臓から血液が失われますと、生命がなくなるということを象徴しているのだらうといわれております。それから古代へブライ人になりますと、血液は生命の根源で、靈魂と同じであると考えようになり、血液を飲むことが禁止されました。さらに紀元前四世紀の頃ギリシャの名医で医学の祖といわれたHippocratesの時代になりますと、四体液説というのが提唱されて、人間は四

血液学の歴史

- 1) 約20,000年前 後期旧石器時代、オーリナシアン期、スペインの洞窟、マンモスの像、心臓部より一筋の線条
- 2) 古代ヘブライ人 血液は生命の根源で靈魂と同じ
- 3) ヒポクラテス時代 4 体液説、血液、粘液、黄胆汁、黒胆汁
- 4) Galen (130-200A.D.) 4 体液説に基づく病態生理学
- 5) Vesalius (1514-64) 人体の構造に関する七つの本 (1543)
- 6) Harvey (1628) 血液循環の原理公表
- 7) Janssen (1590) 複合顕微鏡の作製
- 8) Hooke (1665) 複合顕微鏡の改良
- 9) Swammerdam (1658), Malpighi (1665), Leeuwenhoek (1673) 顕微鏡による赤血球の観察
- 10) Hewson (1739-1774) 白血球を記載、血液凝固の本態
- 11) Jenner (1798) 種痘法を発表
- 12) Bizzozzero (1846-1901) 血小板を記載
- 13) Funke (1850) 血色素を結晶として分離
- 14) Hoppe-Seyler (1867) 血色素の酸素運搬能を証明
- 15) Neumann (1868), Bizzozzero (1868) 赤血球が骨髓で産生されることを報告
- 16) Ehrlich (1877) Triacid染色を開発
- 17) Maximow, Ferrata, Downey 造血一元論
Naegeli, Sabin, Doan 清野, 勝沼, 天野 二元論, 多元論
- 18) Till, McCulloch (1961) 脾コロニー法による多能性幹細胞の証明

つの体液、すなわち血液、粘液、黄胆汁、黒胆汁の四つの体液から成っておりまして、この四つの体液のバランスが崩れると、いろいろな病気が起こってくるというように考えるようになりました。このような説はかなり長い間信じられておりまして、二世紀頃の有名な医師でありました Galenus もこの四体液説に基づいて、病態生理をうちたて、欧州でその学説は十数世紀にわたって信用されておりました。

ところが十四世紀の末頃から十六世紀の初頭にかけてルネッサンスの時代になりまして、実証的な医学が新しい花を開きはじめました。その先がけをなしたのは、イタリアの Vesalius で、この人は人体の詳細な解剖図を発表しました。その中でも有名なものは、「人体の構造に関する七つの本」というのでありまして、一五四三年に発行されております。さらに血液循環について一六二八年にイギリスの William Harvey がその原理を発表しております。それまでは血液を導くものは静脈であり、腸から吸収された栄養分をもつ血液は肝臓に入り、ここで「自然精気」が血液に加えられ、血液は静脈の中を静かに前後二方向に流れる。一方血液の一部は心臓の右心室から中隔の小孔を通して左心室にゆき、ここで肺臓から肺静脈をへて運ばれてきた外界の Pneuma により自然精気が「生命精気」に変えられ、左心室から動脈をへて全身にこの生命精気と血液が運ばれると考えられておりました。Harvey は静脈の弁は血液の逆流を防ぎ、動脈は心臓から遠くへ血液を送り、血液は動脈から静脈、そして右心室から肺臓、左心室をへて全身に循

環するという、現在行われているような血液循環の原理を初めて発表したのであります。

さらに一五九〇年になりますと、オランダの Zacharias Jensen が複合顕微鏡を初めて作りしました。これは非常に簡単な物でありましたが、その後イギリスの Robert Hooke により改良されて、一六六五年頃になりますとイタリアの Marcello Malpighi、さらにオランダの Antoni van Leeuwenhoek、Jan Swammerdam が顕微鏡で動物あるいはヒトの赤血球を初めて観察して報告いたしました。さらに一七〇〇年代になりますと、イギリスの William Hewson が血液中の白血球を記載しております。それから一七九八年には有名なイギリスの Edward Jenner の種痘法の発表があります。さらに血液の中には、白血球、赤血球のほかに血液の凝固や、止血に関係の深い血小板というのがありますが、これは一八八二年にイタリアの Giulio Bizzozero により、赤血球や白血球とは別の独立した有形成分であることが初めて報告されております。

それから赤血球が骨髓で作られるということについては、一八六八年にドイツの Ernst Neumann、イタリアの Giulio Bizzozero がそれを初めて観察して報告しております。化学的な方面では、一八五〇年に Otto Funke が色素を結晶として分離し、さらに一八七七年にはドイツの Felix Hoppe-Seyler が色素の酸素運搬能を証明しております。さらに形態学的な方面では一八七七年にドイツの Paul Ehrlich が Triacid 染色という血球を染め分ける方法を開発し、それによって血液細胞の核や細胞質やそのほかのいろいろな構造を染め分けることができるよう

になりました。血液の細胞の由来につきましては、一元論、二元論、三元論など、いろいろの説がありました。が、一九六一年になって、カナダの James E. Till, Ernest Armstrong McCulloch らが、放射線を照射したマウスに骨髓の細胞を注射し、その脾臓に発生するコロニーをいろいろと検討した結果、血球を作るもとの細胞として、白血球、赤血球、血小板などいろいろの細胞に分化する能力をもった多能性の幹細胞というものがあることを証明しました。

ここではまず赤血球の方についてお話を申し上げます。赤血球系の最も幼若な細胞は原赤芽球という核をもった細胞で、それがだんだん成熟し、三回の分裂をして、核を失い、骨髓から末梢血液に出てくるのであります。骨髓が赤血球、白血球、血小板などの血球を作る一番大切なところでありますが、そのほかりンパ組織、脾臓などではリンパ球なども作られております。赤血球には成熟に一定の段階がありますが、正常の場合には、核の構造がしだいに粗くなり、細胞質の中には色素が生成され、最後に核が抜けて成熟した赤血球になります。ある種の病気の場合には、このような赤芽球の正常の成熟が行われなくなつて、核が比較的若いままの段階でとどまっており、十分に細胞分裂ができないというようなことがあります。このような特別の赤芽球を巨赤芽球と呼んでおりますが、これが骨髓の中に沢山あって、末梢には充分成熟赤血球が出てこないために貧血がおこるといふような病気があります。これが後から申し上げます巨赤芽球性貧血であります。

赤血球の重要な成分は、血色素で、その中には鉄が含まれております。従つて鉄が欠乏してくと貧血が起こつてきます。これを鉄欠乏性貧血といいます。鉄欠乏性貧血は大量の出血、栄養不良、そのほかいろいろの原因で起こりますが、この場合には赤血球が小型で、染色標本で赤血球の色が薄くなつてきます。これは鉄欠乏性貧血の特徴的な像であります。

これに対して先ほど申しました巨赤芽球性貧血の場合には、赤血球は比較的大型のものが出てきます。巨赤芽球性貧血の代表的なものは悪性貧血といわれるものであります。この病気は、昔はこれにかかると、治療の方法がなく、生命が失われるということから、悪性貧血という名前が付けられたのであります。このような病気は、最初一八五五年にイギリスの Thomas Addison が報告しておりますが、この時は勿論骨髓の細胞の状況などは分からなかつたのであります。この病気の特徴として、胃液の中の胃酸やペプシンの分泌が悪いということがあります。さらに貧血が進むと舌の乳頭が萎縮して平滑となり、食事をする時に舌に痛みを感じます。また脊髄が障害されますと、歩行障害とか四肢の知覚障害などが起こつてきます。悪性貧血はこのような特徴的な貧血であります。その原因としてすでに一八六〇年にアメリカの Austin Flint は、胃液分泌の欠乏あるいはそのためにおこる食物の同化不良を推測しておりました。一八七二年になつて、スイスの Antoine Biermer が、このような貧血に対して「悪性貧血」(Perniziöse Anämie) という名をつけました。

この貧血の治療については、いろいろと考えられておりましたが、なかなかよい方法がなかったのであります。ところが一九二二年頃になってアメリカの George Hoyt Whipple は、犬に出血を起こさせて、貧血の回復に対するいろいろな食物の影響を調べておりましたが、犬に生の肝臓を食べさせた場合に貧血の回復が非常に早いということを報告しました。さらにアメリカのハーバード大学の George Richards Minot と William Parry Murphy が、一九二六年に悪性貧血の患者に、肝臓を食べさせると、非常に有効であるということを報告しました。この研究によって、Minot と Murphy は、Whipple とともに一九三四年にノーベル医学・生理学賞を受賞しております。どうして肝臓食が悪性貧血に有効であるかということについては、いろいろと考えられておりましたが、その頃ハーバード大学を出て間のない若いレジデントであった William Bosworth Castle は、以前から悪性貧血の患者では、胃液の分泌が非常に悪いといわれているので、このような患者では胃液の分泌が悪くて、食物の中の必要な成分を十分に消化することができないために、貧血が起るのではないかということを考えました。Castle は、それなら健康な人の胃液と食物とを混ぜて消化させ、それを悪性貧血の患者に与えてみたらどうだろうかということを思いついたのであります。

それで Castle はまず正常な人に三百グラム位のハンバーグステーキを食べさせ、それから一時間位してある程度胃の中で消化が進んでいる時期に、チューブで胃の内容を取り出し、それを

一、二時間孵卵器に入れて、十分液状になるまで消化させ、それを今度はチューブで悪性貧血の患者に口から与えました。その結果、貧血がどんどん良くなってくるということが分かったのであります。それで Castle は、食物の中に外因子という造血を促進し貧血を回復させるのに必要な種の因子が含まれており、一方胃液の中には内因子という因子があつて、その両方の因子が一緒になると造血因子ができ、それが体の中に吸収され、肝臓にたくわえられてそこから骨髓にいき、造血に働くのであろうという仮説をたてました。これが有名な Castle の内因子、外因子説であります。その後、肝臓の中の有効成分の抽出、精製に多くの人の努力が続けられ、一九四八年になつて、アメリカの Karl A. Folkers, E. L. Rickes らおよびこれとほとんど同じ時期に、イギリスの E. Lester Smith らが、肝臓のエキスの中からビタミン B₁₂ を結晶として取り出しました。そして最初 Castle が考へておりました食物の中の外因子というものは、ビタミン B₁₂ そのものであるということが分かつてきました。従つて、生理的量のビタミン B₁₂ を有効に吸収するために、内因子が必要であるということになってきたのであります。これの証明には、丁度この頃から研究が進んできた放射性同位元素を用いる追跡法が用いられました。ビタミン B₁₂ の中には、コバルトが含まれておりますが、このコバルトを放射性のコバルトで標識したビタミン B₁₂ を作つて、その微量を経口的に投与すると、悪性貧血患者の場合には、ほとんどそれが吸収されないで糞便中に排泄されてしまいますが、正常人の胃液または胃の粘膜から精製された内因

子と一緒にそれを投与いたしますと、よく吸収されるということが明らかになってきました。このことは、一九五二年にアメリカの R. W. Heinle, A. D. Welch らによつて証明されました。

内因子というのは胃液の中に含まれておりますが、分子量五万〜六万位の糖蛋白質で、ヒトでは主として胃の底部や体部の壁細胞から分泌されると考えられております。ビタミン B₁₂ は、ヒトの体の中では主として肝臓のほか筋肉、腎臓などいろいろの細胞に、全体で三千〜五千マイクログラム位貯蔵されており、一日の消費量は約三・五マイクログラムといわれております。従つて、全然外からビタミン B₁₂ が吸収されないとすると、貯蔵を消費するのに大体三年から五年位かかるわけであります。

ビタミン B₁₂ の吸収に必要な内因子は、先に述べましたように主として胃の噴門部や体部の粘膜から分泌されますので、例えば胃ガンで胃の全部を切除したというような場合には、内因子の分泌が全然なくなり、ビタミン B₁₂ が吸収できなくなります。従つて体の中にビタミン B₁₂ の貯蔵があつても、三年〜五年もすれば貯蔵はなくなつてしまひます。ビタミン B₁₂ が欠乏してきますと、先程申しました悪性貧血のような巨赤芽球性貧血の状態になってくるわけでありますから、こういう場合にはビタミン B₁₂ を筋肉内に注射して、これを補う必要があります。ビタミン B₁₂ を口から飲みます場合には、非常に大量、例えば千マイクログラムというような量を飲みますと、内因子の働きがなくても吸収されますが、普通の食物の中に含まれている微量のビタミン B₁₂ は

内因子がないと有効に吸収されないということになっております。そのほか、嚴重な菜食主義者で、ビタミンB₁₂の含まれている食物を全然とらないとか、腸の病気で腸がつかない合せてあつて、盲管となつた部分に細菌が異常発生してビタミンB₁₂を横取りしてしまうとか、あるいは広節裂頭条虫が腸に寄生し、それがビタミンB₁₂を大量に摂取して人間が利用できないとかいうような場合には、やはりビタミンB₁₂の欠乏のために、巨赤芽球性貧血が起こることがあります。悪性貧血というのは、日本では稀であります、スカンジナビア諸国やイギリスなどでは、日本よりはかなり多くあります。しかしこの病氣は病態がはっきりわかりまして治療が確立いたしましたので、現在では適切な治療を行えばこの貧血のために命を失なうということは全然なくなりまして、従つて現在では、悪性貧血という名前はあたらないわけであります。

ビタミンB₁₂は主として小腸の下部の方で吸収されますが、鉄の方はもう少し上の方で、十二指腸とか小腸の上部の方でよく吸収されます。それから特殊の貧血に鎌状赤血球貧血というのがあります。正常の赤血球は球状で横から見ると、ドーナツ形になっておりますが、鎌状赤血球貧血では赤血球が鎌のような形をしております。この貧血では低酸素状態で色素が、ゲル化して不溶性の線状凝集を作り、赤血球膜を内部から突きあげて赤血球が鎌状に変形します。

この貧血は一九一〇年にアメリカのJames B. Herrickによつて初めて報告されました。Herrickは数年前から貧血のある黒人の患者で、赤血球が鎌状を呈しているのを観察し、それをア

アメリカの内科学会で報告したのであります。次いで一九一五年に、アメリカの Victor E. Emmel はこのような貧血患者の血液を載せガラスと被いガラスの間に入れ、それを顕微鏡で観察していると初めは丸かった赤血球までしだいに鎌状になってくるという現象を観察しました。さらに一九二七年に、アメリカの E. Vernon Hahn と Elizabeth B. Gillespie は赤血球が鎌状になるのは、その色素が酸素を失なった場合に起こるということを証明しました。彼らは、偶然に赤血球の鎌状化は試験管の底部の方で起こるが、試験管をよく振ると鎌状化がなくなることを観察し、このことから赤血球の鎌状化と酸素との関係を推定して、これを実験的に証明したのであります。一九四〇年には、アメリカの Irving J. Sherman が鎌状赤血球は偏光顕微鏡下で重屈折性を呈するということを観察しましたが、その意味は不明でありました。しかし指導教授のユタ大学の Maxwell M. Wintrobe 教授はとにかくそういう事実は論文に記載しておくように勧めました。

先程悪性貧血のところでお話し申し上げましたハーバード大学の Castle は鎌状赤血球貧血にも興味をもっておりましたが、たまたま一九四五年にアメリカのデンバーで開催された「Science, the Endless Frontier」という書物の出版委員会からの帰途、夜行列車の中で、乗り合わせたアメリカの有名な化学者 Linus Pauling（一九五四年、抗体抗原反応理論でノーベル化学賞受賞）という学問の話をしていた時に、話が鎌状赤血球に関することにおよび、その際 Castle は赤血球が鎌状を呈するのは、偏光顕微鏡下で鎌状赤血球が重屈折性を示すという Sherman の報告が

ら血色素の分子配列に異常がおこるためではないかと考えられるということを書きました。Pauling は予てより血色素の分子構造について研究をしておりましたが、この Castle との会話から鎌状赤血球貧血の成因について強い関心を抱き、日系アメリカ人の Harrey A. Itano らとともに本症における血色素の物理化学的研究を進め、一九四九年に電気泳動法でもって、鎌状赤血球の血色素と正常赤血球の血色素とが、動き方が違うことを証明、これが血色素のグロビンの分子構造の異常によるということを報告したのであります。(L. Pauling, H. A. Itano, S. J. Singer, I. C. Wells: Sickle cell anemia, a molecular disease, Science 110:543-548, 1949) その後一九五三年になってアメリカの James Dewey Watson, イギリスの Francis Harry Compton Crick によって有名な Watson-Crick の DNA の二重らせん構造のモデルが提唱され、近年における分子生物学、分子病理学、分子遺伝学、分子血液学などの発展をもたらしましたが、その端緒となったのが、鎌状赤血球の研究でありました。Watson, Crick はニュージールランドの Maurice Hugh Frederick Wilkins とともに一九六二年、核酸の分子構造と生物における情報伝達に対する業績によりノーベル医学、生理学賞を受賞しております。

鎌状赤血球貧血は、メンデルの法則に従って遺伝する常染色体性優性の遺伝性の疾患であります。ホモ接合子の場合には著明な臨床症状が現れますが、ヘテロ接合子の場合には通常無症状であります。その後、電気泳動法による研究によって、鎌状赤血球貧血のほかにもいろいろの異状血色素が

発見され、現在ではその種類が百数十種におよんでおります。このような色素の分子構造の異常によって、赤血球の形や機能に異状があったり、色素の生成に異常が起こったりするいろいろな病気が起こることが分かってきました。分子一つの違いで実際働くべき機能が働かないために病気が起こってくるということは色素以外にもいろいろあります。こういう病気を分子病と呼んでおります。

色素は赤色を呈するヘムという成分とグロビンという蛋白質からできておまして、ヘムはプロトポルフィリンという物質の中に鉄が組み込まれているものであります。一方、グロビンはいくつかのアミノ酸が連なってできているポリペプチドの集合体で、二つのアルファ鎖と二つのベータ鎖の対より成っています。そしてそれぞれのポリペプチド鎖に一個ずつヘムがついて色素を構成しております。

この色素を構成しているグロビンのポリペプチド鎖のアミノ酸は、全部その構成が明らかにされておまして、アルファ鎖は一四一個のアミノ酸、ベータ鎖は一四六個のアミノ酸より成り、これらのアミノ酸がそれぞれ一定の順序で並んでいるのであります。そのほかにガンマ鎖、デルタ鎖というものもありますが、これらも一四六個のアミノ酸から成っております。これら四つのポリペプチド鎖のアミノ酸配列は共通の部分もありますし、またところどころ異なっている部分もあります。しかし正常の人ではそれぞれのポリペプチド鎖のアミノ酸配列は全く同じであります。

もしこれがどこか一つでも狂うといろいろな異常血色素が起こってくるのであります。例えば、鎌状赤血球貧血はベータ鎖のN末端から六番目のグルタミン酸がバリンに置換したために起こります。

グロビンの合成については、細胞の核の中に構造遺伝子というものがあって、これにポリペプチドのアミノ酸の配列を決める設計図が組み込まれております。そして、これが Messenger RNA に移しとられ、細胞質の中で Transfer RNA の助けをかりて一定の順に配列します。このようにしてアルファ鎖やベータ鎖が合成されるのであります。これらのポリペプチド鎖の合成を規定している構造遺伝子とか、Messenger RNA を作るように命令する作動遺伝子とかポリペプチド鎖の合成速度を調節する調節遺伝子とかがありますが、それぞれの障害によっていろいろな病気が起こってくるのであります。

構造遺伝子は細胞の核染色体の DNA に刻み込まれておりますが、DNA は Watson-Crick のモデルに示されるように二重らせん構造をもち、その塩基組成はアデニン、グアニン、チミン、シトシンより成っております。また RNA はアデニン、グアニン、ウラシル、シトシンの塩基構成をもっております。DNA の中には、このようにアデニン、グアニン、チミン、シトシンの四つの塩基が含まれておりますが、これらの塩基の三つずつの組み合わせによる暗号ができておりまして、それぞれの暗号に対応するアミノ酸が決められております。正常な人では全部この暗号

によって、アミノ酸の配列も決まっておりますが、突然変異によってどこか一つの暗号がほかの暗号に変わると、それによって配列されるアミノ酸が異なったものになり、分子構造の異なったグロビンができた異常血色素症になるのであります。血液学は一九二五年頃までは顕微鏡で血球を観察する形態学的研究が主でありましたが、一九二六年頃から悪性貧血の例でもみられますように生化学的、あるいは生理学的な研究が進み、さらに一九四五年以後になると分子生物学の発達が血液学の進歩に画期的な変革をもたらしました。今日では分子血液学、遺伝学、免疫学などが急速に発展してまいりまして、最近では一年たてばもう前の知識は役に立たないというくらい目覚ましい進歩をしております。

次ぎに、とくに皆さんもご関心が深く、最近ではテレビ、新聞などでも度々取り上げられております白血病についてお話を申し上げたいと思います。白血病は、造血組織のがんともいわれておりますが、白血病では異常増殖をする細胞が、末梢血液の中に出て、これを数量的に取り扱うことができること、また細胞そのものを純粹に取り出して、それについていろいろな検査、あるいは研究をすることができることから、がんの研究の一つのモデルとしても、重要なものであります。白血病は近年、増加の傾向にあるといわれております。厚生省の人口動態統計によると人口十万対白血病死亡率は、一九一〇年には〇・五でありましたが、それがしだいに増加し、一九三五年には一・四、一九五八年には二・六になっております。一年間の白血病による死亡者の実

数は、一九一〇年には二五七名でありましたが、一九三五年には九六九名、一九五八年には二四三八名に増加しております。その後も人口十萬対白血病死亡率は少しずつ増加し、一九七三年には三・六、一九八三年には四・一となっております。一年間の白血病による死亡者の実数も一九七三年には三八七九名、一九八三年には四八九三名と増加しております。男女別では男子の方が死亡率がやや高く、一九八三年では人口十萬対男性四・八、女性三・五となっております。

世界各国の白血病死亡率を見ると大体欧米諸国では、人口十萬対六・〇―九・〇位で、日本の白血病死亡率は近年しだいに増加してきましたが、欧米諸国に比べるとまだ、低いということができます。

次に年齢別に白血病死亡率を見ると五〇歳位までは、人口十萬対四・〇位までありますが、これが老年になるとしだいに高くなり、七〇歳位になると人口十萬対九・三位に増加しております。近年における白血病死亡率の増加はとくに老年層に著しく、一九七二年と一九五七年の各年齢層の人口十萬対白血病死亡率を比較すると、五〇歳以下では、一・七倍位までの増加に止っておりますが、七〇歳代になると五倍前後の増加を示しております。一般にがんは老年になって発生する率が多いのでありますが、白血病もやはり悪性腫瘍の一つでありますから、老年になって発生率が高いということが考えられます。白血病では、血液の細胞ががん化して異常に増殖し、それが造血組織だけでなくほかのいろいろな臓器にも浸潤して、その正常な機能を障害します。

造血の方も、正常な造血が障害されて貧血が起こり、また白血球も正常な機能が障害されて体の防衛力が弱くなり、細菌の感染を起こし易くなります。さらに血小板も障害されて出血が起こるというようなことで死亡することが多いのであります。

白血病と考えられる症例は一八二七年に A. Velpeau によって初めて記載されております。その後多くの人が、白血病と考えられる症例を報告しておりますが、これに對して、一八四七年に白血病 (Leukämie, Leukemia) という名前を与えましたのは、有名なドイツの病理学者 Rudolf Virchow であります。その後白血病細胞の分類の研究が進み、さらに新しい酵素化学的方法、生化学的方法、電子顕微鏡的方法などの進歩により白血病細胞の分類はますます詳細になってきております。

日本では一八八八年 (明治二十一年) に東大病院の江馬賤男先生が、初めて白血病の症例を報告しております。当時はまだ症例が極めて少なかったのでありますが、その後しだいに報告も増え、最近では白血病の研究者も多くなつてきております。これまでに日本では、勝沼精藏先生、小宮悦造先生、渡辺漸先生、平木潔先生、天野重安先生らが白血病研究に大きな足跡を残しておられます。

白血病の種類には、増殖する細胞の種類により骨髓性白血病、単球性白血病、リンパ性白血病などがあります。また経過により慢性、急性に分けられます。白血病は国により、また研究者に

より、分類の方法がいろいろと異なっているために相互に比較することが難しいので、イギリス、アメリカ、フランスの研究者達が共同して、FAB分類という分類法を提唱しております。

最近では白血病になる以前の状態、いわゆる前白血病状態が注目されております。骨髓に何らかの造血異常が認められるが、いまずぐに白血病とはいきれないような状態があります。しかしそういう例を長い間見ておりますと、貧血が進んで白血病になってくるとか、いろいろな症例があるということが分かってきました。そういうような例は *Myelodysplastic syndrome* として研究が進められております。

正常の場合には、骨髓の顆粒球系の白血球は、骨髓芽球から前骨髓球、骨髓球、後骨髓球、桿状核、分葉核の順に成熟して、末梢血液には桿状核以降の成熟した白血球のみが出てきますが、白血病になりますと、骨髓で幼若白血球が異常に増殖して、それが末梢血液や、いろいろな組織に現れてきます。白血病の場合には、通常は末梢血中の白血球数が増えますが、時には、かえって減る場合もあります。しかしこのような場合でも末梢血中に異常な幼若白血球が出てくるというのが特徴であります。

急性の前骨髓球性白血病では、骨髓芽球より少し成熟して顆粒が出ている前骨髓球の段階で異常増殖を起こしており、出血性素因を伴ない易い特徴があります。

急性のリンパ性白血病では、リンパ球の幼若型であるリンパ芽球が異常に増殖しております。

慢性骨髓性白血病では、末梢血中の白血球数が非常に増えますが、末梢血中にはある程度成熟した白血球も出てきます。急性では、幼若な白血球ばかりが増殖し、これらは成熟の能力を欠いておりませんが、慢性では幼若型のみでなく成熟した種々の段階の白血球が増えてきます。慢性骨髓性白血病は、急性骨髓性白血病より経過が長いのでありますが、途中で急性転化を起こし、幼若な細胞ばかりが増えて、急性白血病と同じような状態になる場合が少なくありません。慢性骨髓性白血病では、染色体に異常がありまして、その八〇〜九〇％に Philadelphia 染色体 (Ph⁺染色体) が出現します。Ph⁺染色体は G 群二番目の染色体の長腕が欠けている染色体で、この欠損部分が C 群九番目の染色体に転座しております。これが白血病の発生に何らかの関係があるのではないかということで、現在いろいろな分子遺伝学的研究が進められております。

慢性リンパ性白血病は、日本では稀であります。この場合はリンパ節などが腫れ、リンパ系の細胞が増殖しますが、急性のものに比べると幼若リンパ球は少数みられるのみであります。

このように白血病にはいろいろな種類がありますが、国によってかなり種類の分布が異なっております。わが国の特徴は、今申し上げました慢性リンパ性白血病が非常に少ないということでありまして、全体の白血病の１％から二％位しかありませんが、欧米諸国ではこれが十数％あります。白血病の原因については、まだ不明な点が多いのでありますが、古くから放射線と白血病の関係が注目されております。一九四四年にアメリカの P.S. Henshaw と J.W. Hawkins は同国

の医師の白血病死亡率が一般白人男子の一・七倍位高いと報告しております。また一九四八年にアメリカのH.Urichは同国の放射線医の白血病死亡率が他科の医師の八倍以上も高いと報告しております。しかしイギリスのW.M.Court Brown,R.Dollの報告では、同国の放射線医の白血病死亡率は一般人と比較して有意の差がないと述べております。イギリスでは昔から放射線防御がかなり注意深く進められていたといわれており、それも関係があるのだろうと思います。放射線を扱う技師も問題であります、日本では栗冠正利先生の一九六二年の報告では、放射線技師と一般人との間に白血病死亡率の差はないとされております。

次に放射線治療の場合であります、イギリスでは一九五七年にW.M.Court BrownとR.Dollが強直性脊椎炎でX線治療を受けた患者では、白血病の発生率が、対照に比べて高いということを報告しております。また、アメリカでは一九五五年にL.H.Hempelmannが、胸腺肥大のためにX線治療を受けた小児に、対照よりも白血病の発生率が高いということを報告しております。放射線と白血病の関係がよく知られているのは、原爆被爆者に白血病の発生率が高いということです。それからがんなどで、放射線治療を受けた場合にも、後で白血病を起してくる場合があります。一九六六年に北畑隆先生は放射線治療による白血病発生の統計的研究を行い、がんなどで放射線治療を受けた人は同じがんでも放射線治療を受けなかった人および健康人の対照に比べて、白血病の発生率が高いということを報告しております。

放射線によって起こる白血病は放射線の被爆の仕方によって、型が多少異なるといわれております。例えば放射線取扱者のように比較的少量の放射線を長期間受けるというような人では、比較的慢性骨髄性白血病が多いのであります。これに反して放射線治療の場合のように、短期間に大量の放射線を受けた人では、急性骨髄性白血病の方がむしろ多くなっております。このような場合、放射線治療を受けてから、大体数年経って、白血病が起こってくるのであります。原爆被爆者の場合には急性白血病、慢性白血病ともにありますが、対照に比べると慢性骨髄性白血病がやや多くなっております。外国でも、同じように職業上少量の放射線を受ける人では比較的慢性骨髄性白血病が多く、これに反して放射線治療を受けた人では比較的急性白血病が多いというようなことがいわれております。

白血病の成因としては、遺伝的要素、感受性などの内的因子と、放射線、化学物質、ウイルスなどの外的因子、環境因子が考えられます。白血病に対する感受性としては、潜在的に白血病になりやすいような、ある種の遺伝的素因というのがあって、これには染色体異常を伴ういろいろな疾患例えば Down 症候群などがあります。また造血組織に異常のあるような疾患もあります。同一家族内の白血病多発症例や、一卵性双生児の白血病多発の症例なども報告されております。しかし白血病は直接に濃厚な遺伝をするというようなものではなく、多数例を集めてみると、そのような症例が見つかるといふ程度であります。同一家族内の場合には、共通の環境因子という

ようなものも考えられるともいわれております。そのほか先天的な免疫異常の場合にも、白血病が起こりやすくなります。白血病細胞が発生しても、正常の場合には免疫監視機構が働いて、異常細胞を排除してしまうということが起こり得ますが、免疫機能が障害されていると、それができなくて、白血病細胞が増えてくるといことになるわけであります。最近では、いろいろの疾患の治療に免疫抑制剤を使うことがあります。このような医原性の免疫不全の場合にも白血病が起こりやすくなることがあります。白血病の原因として最近問題になっているのは、ウイルスであります。動物ではウイルスによって白血病が起こるといことは、以前から知られており、現在ではマウス、ラットからサルに至るまで、ほとんどすべての動物白血病がウイルスによって起こることが明らかになっております。ところが最近になりまして、約十年前に京都大学の高月清先生（現熊本大学教授）が、世界で初めて新しい一つの疾患単位として提唱されました成人T細胞白血病（Adult T cell leukemia, ATL）が、ウイルスによって起こるといことが、京都大学ウイルス研究所の白沼頼夫先生らによって発見されました。

動物における実験的白血病としては、すでに一九〇八年にデンマークの Wilhelm Ellerman と Oluf Bang が、ニワトリの白血病を無細胞濾液によって移植することができるところを報告しております。日本では一九一四年に、京都大学の病理学教授であった藤浪鑑先生がニワトリの肉腫が、やはり無細胞濾液により移植可能であることを証明しております。その後、マウスそのほかいろ

いろいろの動物で、ウイルスが白血病に関係しているということが分かってきました。白血病を起こすウイルスはC型のRNAウイルスが多いのでありますが、一九七〇年になって、アメリカの Howard M. Temin らは Rous 肉腫ウイルス粒子中に、またアメリカの David Baltimore は Rous 肉腫と Rauscher マウス白血病ウイルスのウイルス粒子中に、ウイルス RNA を鋳型として DNA を合成する酵素いわゆる逆転写酵素のあることを発見しました。これによって、RNA 腫瘍ウイルスの場合も、DNA ウイルスと同様に、DNA が細胞の染色体に組み込まれて、がん化を起こすことが明らかにされたのであります。Temin と Baltimore はアメリカの Renato Dulbecco とともに、腫瘍ウイルスと遺伝子の相互作用の研究で一九七五年にノーベル医学・生理学賞を受賞しております。

成人T細胞白血病は地理的分布に特徴があり、わが国の九州、四国、紀伊半島などが多発地域であります。本症では全身のリンパ節や肝臓、脾臓などが腫れたりしますが、末梢血中に特有の形をしたT細胞性の白血細胞が増加します。

リンパ球にはB細胞とT細胞とがあり、B細胞は液性の免疫、T細胞は細胞性の免疫に関係するといわれておりますが、成人T細胞白血病では、大型でくびれた分葉傾向を示す核をもったT細胞がしばしば認められます。成人T細胞白血病の多発地域では、この病気の発生率が高いのと同時に、その地方の人達は血液の中にウイルスに対する抗体(ATLA抗体)をもっている率が

高いのであります。このような人はウイルスに感染した形跡はありますが、現在発病はしていないのであります。このウイルスは輸血などで、血液を介して感染することがあると考えられています。しかし感染しても白血病が起これるということは、非常に少ないのでありまして、その内の極く一部の人が発病するのであります。

成人T細胞白血病の世界的分布をみると、日本以外にはアフリカ、カリブ海の諸島などに多く認められます。このウイルスがどこから来たかということ、日沼頼夫先生らが研究しておられますが、本症は地理病理学的にも注目されている疾患であります。成人T細胞白血病を起こすウイルス（HTLV-1, Human T lymphotropic virus type 1）は、先程申し上げましたような逆転写酵素をもつウイルスで、このようなウイルスは一般にレトロウイルスといわれております。このウイルスがリンパ球にとりつきますと、その中に取り込まれ、ウイルスのRNA遺伝子は逆転写、環状化、組込み、転写の後に再生され、さらに翻訳によってウイルス蛋白が再成されてウイルス粒子が生成されます。これがまた、ほかのT細胞にとり込まれます。HTLV-1はとくにT細胞の中のOKT4陽性細胞をがん化し増殖させるように働きます。最近問題になっていAIDSという病気では、このT細胞を死滅させてしまったために免疫が低下するといわれておりますが、成人T細胞白血病では、この細胞が異常に増殖し、それがほかのがん細胞と同じように、いろいろの組織の中に浸潤して行つて、白血病となるわけであります。

次に急性白血病の治療ですが、現在では抗白血病剤を用いて、白血病細胞を絶滅させようという化学療法が、主体となっております。これには薬剤の作用機序、体内における代謝、投与の方法、白血病細胞の薬剤に対する感受性、身体の防御機能などを考慮する必要があります。抗白血病剤としては、アルキル化剤、代謝拮抗剤、細胞分裂阻害剤、抗腫瘍性抗生物質、ステロイドホルモンなどがあります。

アルキル化剤は、核酸と結合してその働きを阻害するので、最初 Nitrogen mustard が悪性腫瘍細胞に効くということが分かって、その後いろいろな抗がん剤、抗白血病剤が開発されてきたのであります。代謝拮抗剤としては、葉酸拮抗剤、プリン拮抗剤、ピリミジン拮抗剤などがあります。これらは、細胞の核酸代謝を阻害するものであります。プリン拮抗剤である Mercaptopurine (6MP) は体内で代謝されて、不活性化の物質と有効な物質に変わります。不活性化される率が高いと、効かないわけであります。

ピリミジン拮抗剤である Cytosine arabinoside (ara-C) は、DNA-polymerase という酵素の活性を抑制して DNA 合成を阻害します。Deaminase という酵素によって、不活性化されると効かなくなります。細胞の分裂増殖には、一定のサイクルがあつて、まず DNA の合成が起こり (S 期)、それが二倍になって短い休止期 (G_2 期) の後に細胞が分裂し (M 期)、二個の同じような細胞ができます。その後しばらく休止期 (G_1 期) があつて、また DNA 合成が起こってき

ます。この一つのサイクルを細胞の世代時間 (Generation time) といっておりますが、白血病細胞ではこれが比較的長いのであります。トリチウムで標識したチミジンで調べますと、DNA合成期にある細胞は標識されますが、白血病細胞では正常細胞に比べて、全体として標識される細胞の割合が少ないのであります。これは白血病細胞の集団を全体としてみると、DNA合成期以外の細胞がかなり多いということを示しております。

正常の骨髓芽球の世代時間は三十時間位であります。白血病の場合には、それが百時間前後に延びているという報告があります。このことから白血病細胞には、分裂増殖の盛んな増殖相と分裂増殖の遅い非増殖相があり、後者の細胞は世代時間が長いものと考えられます。増殖相の細胞の比率は白血病の進展した時期では低く、再発期には上昇します。非増殖相にはG₁期の長い細胞 (G₀細胞)、すなわち眠っているような細胞があつて、このような細胞には抗白血病剤が効きにくいのであります。抗白血病剤はそれぞれ作用する細胞のサイクルの相が異なっております。DNA合成期に作用するものとか、核分裂に作用するものとか、どの相にも作用するものとか、いろいろのものがあります。従つて細胞のサイクルを考えて適当な抗白血病剤を投与する必要があります。

例えばDNA合成期にある細胞に作用する薬剤は、この細胞だけに作用するので、増殖しつつある全部の細胞に作用するためにはある期間一定の濃度がないといけないわけであります。

DNAと結合するアルキル化剤などほどの細胞にも作用します。抗白血病剤によって分裂増殖の盛んな細胞が減少すると、分裂を休んでいた非増殖相の細胞が、分裂して増殖相の中へ入ってきます。これをさらに抗白血病剤でたたくということになるわけであります。

また白血病細胞が増えてきて、再発をきたします。再発を防ぐためには、まず初めに色々な抗白血病剤を併用して、白血病細胞をできるだけ絶滅させるように努めます。いわゆる多剤併用療法であります。寛解に入りましたら、いろいろな薬剤を組合せて寛解維持療法を続け、さらに時々強化療法を行います。こういう療法を続けるわけであります。

このようにして白血病細胞が減少し、赤血球、血小板などが増加して回復に向いますが、日がたつとまた、それが再発して、こういうことをくり返して、最後には出血とか感染で死亡する場合が多いのであります。急性白血病は抗白血病剤による寛解の期間が長い程、あるいは寛解が完全な程、後で再発する可能性が少なくなります。

白血病の治療には感染、出血などに対する補助療法も重要であります。感染症の予防、治療としては抗生物質の投与、無菌室による細菌からの隔離、顆粒球輸血、免疫療法、出血に対しては輸血、血小板輸血、播種性血管内凝固症候群に対する治療などを行います。最近では、骨髓移植も試みられております。これには大量の放射線、抗白血病剤などを使って、体内の白血病細胞を絶滅させ、そのあとに健康な人の骨髓を移植します。大量の放射線または抗白血病剤によって、

骨髓では白血病細胞だけでなく、正常の造血細胞もなくなりますが、そのあと移植した健康な人の骨髓の細胞が定着、増殖して、造血機能が回復します。骨髓移植の場合には、これを受ける人と骨髓を提供する人との間の組織適合性が合っていることが必要で、実施にはいろいろと難しい問題があります。

急性白血病の治療成績は近年しだいに向上し、五年間生存率も高くなってきております。最初治療を行って完全に白血病細胞が骨髓や末梢血液より消失し、貧血や血小板の減少も回復して一応健康状態になる場合を完全寛解といいます。その率が以前は二〇〜三〇%でありましたが、最近では五〇〜八〇%位になってきております。五年間生存率もしだいに高くなってきております。とくに小児の白血病は、比較的予後がよいといわれておりまして、現在では五年間の生存率が五〇%というようになってきました。その中にはさらに長く完全寛解状態が続いて、再発も起こらず、完全に治ったと考えてよい例も出てきました。以前には急性白血病は、診断がつくと同時に死の宣告を受けたのと同じであるといわれておりましたが、最近ではいろいろな治療法が進んできて、将来は治癒可能の疾患になることも夢ではないというところまで来ております。もう一つ注目すべきことは、成人T細胞白血病の発生にウイルスが関与することが明らかにされて、ウイルスの感染の予防とか治療の方法の研究が、進められつつあるということです。慢性白血病の場合には、抗白血病剤により一時的に増殖した白血病細胞を減少させることはできますが、

生存期間の延長については、以前と比べてまだ大きな進歩が見られておりません。

二十一世紀になれば、白血病の成因や治療法に関する研究もさらに進歩し、またこれが参考になって、がんそのものの研究も大いに進んでくるのではないかと考えております。現在では治療により骨髓や末梢血中の白血病細胞がなくなっても、白血病細胞がいろいろな組織の奥にひそんでいることがあります。例えば、卵巣、睪丸或は脳などの中にひそんでいて、そういう所はなかなか抗白血病剤が効きにくいので、何年か後にそこから再発してくるということもあります。またそこから別の型の腫瘍が出てくることもあります。そういう再発に対する予防として、中枢神経系については、頭部の放射線照射を行うというようなことも、試みられております。白血病の発生機序については現在遺伝子レベルで研究が進められておりまして、どういう機序で細胞のがん化が起こるのかということも、しだいに明らかにされることと思います。

以上血液学の歴史の中でも、大きな転機となった生化学的研究、分子生物学的研究および最近問題になっております白血病の研究について、歴史をたどりながら現況の一部をお話し申し上げます。皆様のご参考になれば大変幸せと存じます。長時間ご清聴ありがとうございました。

（京都大学名誉教授・滋賀医大名誉教授）