

## 第5回 白血病研究の歴史

- その2 -  
第2次世界大戦後の研究史

柴田 昭

立川メディカルセンター：長岡市神田町3-2-11（〒940-8621）

### はじめに

「白血病研究の歴史」の第2回は20世紀後半の出来事について述べてみたい。すでに読者もお気づきのように、20世紀後半、すなわち第2次世界大戦後といえば、それは正に我々がその真只中に生き、血液学の研究や診療に従事してきた「現代史」に属するもので、本シリーズの「近代血液学の建設者」のタイトルにそぐわないかもしれない。然し、白血病に関する研究は20世紀後半に於いてこそ、真の発展を遂げた時代であった。この事実は、例えば世界的に有名な血液学教科書であるWintrobeの“Clinical Hematology”の1942年の初版本と、最新版の白血病の項とを比べれば一目瞭然である。その量と質の両面において初版本の内容は原形を留めないまでに変貌しているのである。従ってこの時代を抜きにして白血病の全貌を語ることは出来ないといっても過言ではない。「現代史」を語るという若干の軌道修正をお許し頂きたいと思う。なお、これに伴って本稿で採用した写真も従来のものとはやや趣きを異にすることをあらかじめお断りしておく。

現代血液学の特徴の一つは、たとえば前回で述べたVirchowやEhrlichのような歴史に聳え立つ巨人ともうべき人が少ないということである。これは別に血液学を含めた科学の世界だけのことでなく、政治、経済など社会全般にも見られる現象といってもよい。このことはそれだけ社会が成熟したことを物語るものかもしれない。血液学の研究は一個人の手を離れてチーム研究に移行したのである。しかし自然科学

においては、いかにチーム研究の時代になっても、ある特定の個人、すなわちチームの車軸に相当する一人の人物の着想や閃きが原動力となっていることに変わりはない。本シリーズのタイトルが「建設者」と銘打ってある以上、本稿でも出来るだけ個人の業績にスポットライトを当てて筆を進めることとする。

自然科学の発展の原動力は大きく2つに分けることが出来ると思う。その第1は方法論の進歩である。新しい方法の開発はもちろんであるが、そのほか、例えば光学顕微鏡のミクロンの単位から電子顕微鏡のオングストロームの単位へと精度のオーダーがあがっただけで、どれだけ科学的知見が豊かになったかを想起すれば、このことは容易に理解できよう。前回の稿で述べたように「適切な方法論がなければ、最も美事な概念でさえも机上の空論にすぎない」のである。

もう1つは方法論とは直接関係なく、新しい理論や概念が科学の進歩に大きな刺激を与える場合である。例えば20世紀後半に免疫学は大きく進歩したが、それに伴ってそれまで考えもしなかった「自己免疫」という概念を提唱したMacfarlane Burnetの天才的な閃きなどがこれに相当するといえよう。

以下、この2つの観点から述べることとする。

### 方法論と連動した白血病研究の進歩

#### 1. 造血幹細胞の発見

20世紀前半に血球の起源をめぐって一元論、二元論、多元論が鋭く対立し、今から見れば不毛とも思える論争が長く続いたことは前回述べた通りである。

この問題を一挙に解決したのはトロントのオンタリオ癌研究所のErnst Armstrong McCulloch(写真1)とJames E.Till(写真2)による巧妙な実験であった。彼らは致死量放射線照射マウスに同種骨髄移植を行い、生き残ったマウスに形成された脾臓コロニーがドナー由来の1個の多能性幹細胞に由来することを見事に証明した。1961年のことである。Tillは数学者で統計学を専門とし、McCullochは当時35歳の青年内科医であった。この画期的な研究は5年後の1966年、イスラエルのDov H.PlutznikとLeo Sachs及びオーストラリアのDonald MetcalfとThomas Ray Bradleyによりほぼ同時に発表されたin vitro colony形成法の開発につながり、これは白血病をはじめとする血液病の臨床的研究に広く利用されることとなった。筆者が大学を卒業した頃(1955年)、出生後に造血幹細胞が骨髄や末梢血に存在する、などと言えば袋叩きに遭いかねない雰囲気であった。

この方法によって血球の分化・増殖のヒエラルキー図が完成し、白血病は白血病幹細胞(L-CFU)のクローナルな増殖性疾患と理解されるようになった。このL-CFUはin vitroで芽球様コロニーを形成し、自己複製能を有していることが明らかにされた。このように白血病細胞の起源や増殖機構の解明に果たした「幹細胞」の役割は極めて大きなものがあった。さらに急性前骨髄球性白血病(APL, M3)は、前骨髄球の段階での成熟停止が本態であることが明らかにされ、ま

た二つのクローンの増殖によるmixed lineage leukemiaという新しい疾患概念などが生まれることとなった。慢性骨髄性白血病(CML)はすべての血球系統に分化し得る多能性幹細胞の白血化したものと理解されるようになった。後に述べるWilliam Dameshekの慢性骨髄増殖症候群(chronic myeloproliferative disorders; CMPD)という新しい概念も造血幹細胞が証明されたことによりその正当性が確立した。

また白血病治療の面でもL-CFUに対する薬剤感受性、分化誘導性などの検討が可能となった。白血病治療の輝かしい成果である骨髄移植療法はとりもなおさず造血幹細胞移植にほかならない。

幹細胞の研究は最近更に驚くべき進展を見せつつある。その第1は造血幹細胞が実は血管と共通の母細胞Hemangioblastに由来することが示されたことである。そうであるとすれば骨髄移植とは単なる造血幹細胞移植ではなく、造血微小環境を含めた移植であると考えねばならなくなるだろう。このHemangioblastの証明は最近の新しい方法によるものであるが、実は1920年代に、既に前回述べたアメリカ血液学の祖ともいえるべきSabin女史によって古い方法による報告がなされていたのである。彼女によって画かれた血管内皮からブドウの房状の血球産生を示した精緻な描写図を見ると、古い報告といえども観察・記載そのものが正確でありさえすれば永遠の生命を保ち得ることを如実に示すものである。第2は



写真1. 1986年シドニーの国際血液学会にて  
右: Ernst Armstrong McCulloch  
左: John Adamson



写真2. James E.Till

すべての組織に分化しうる能力を持つ胚性幹細胞 embryonal stem cell の細胞株の樹立が1998年11月、Thomson J. A. らによってヒトでも成功したことである。これは21世紀の再生医学 Regeneration Medicine の発展につながることになる。

造血幹細胞の発見は白血病にとどまらず、血液学全般に対しても計り知れない影響を与えた。

## 2. 放射線医学

戦後、医学の領域に導入された放射性同位元素は白血病研究の上でも大きな武器となった。このアイソトープは細胞回転 cell kinetics の研究に必須の手段となった。これによってそれまで早いと信じられていた白血病細胞の回転のスピードは、正常細胞よりむしろ遅いことが明らかにされた。すなわち白血病細胞はその分裂指数は正常骨髄細胞より低く、 $^3\text{H}$ -Thymidine の標識率も低く、 $^3\text{H}$ -Thymidine 持続投与で未標識の細胞、すなわち cell cycle に入っていない dormant cell 又は  $G_0$  期細胞の存在が認められ、DNA 合成に関係した酵素活性が低い、などの諸点が明らかとなった。これらの諸点は単に病態生理の面のみならず、治療を行う上でも十分考慮されなければならない点である。これらの成果は前述の幹細胞研究の手法と放射線医学的手法が結合して得られたものである。この方面の研究にはアメリカの Eugene P. Cronkite, George Brecher, Frederick Stohlman Jr. 及びイギリス/ハンガリーの Lazlo George Lajtha らの貢献が大きかった。彼等は互いに親しい間柄で、一種のチームをつくって研究に従事した。このうちの一人 Stohlman は筆者が1973~74年にアメリカに留学したときのラボのボスである。急性白血病における細胞分裂度数と白血病細胞数との相関を示した Lajtha (写真3) の白血病細胞増殖様式を示した模式図は有名である。このような放射線同位元素を用いた研究は「顕微鏡を使わない血液学」という言葉を生んだ。

放射線と白血病の関係を語る上で欠かすことが出来ないのは、原爆投下とその結果生じた白血病という人類史上類をみない出来事である。これとビキニ環礁の被爆事件の調査はイオン化放射能と白血病との因果関係及び人体に対する放射線障害に関する研究に多くの資料を提供することとなった。



写真3. Lazlo George Lajtha

このほか、今日微量試料の測定に欠かすことの出来ない Radioimmunoassay 法がアメリカの Rosalyn Sussman Yalow 女史によって開発され、彼女はこれにより1977年ノーベル賞を受賞した。また今日実地臨床上ルーチン化している造血状態の体表測定法 (body surface counting) シンチグラムなどの診断的技法、脾腫への放射線照射などの治療技法は日常の診療に欠かすことが出来ないものとなっている。

## 3. 顕微鏡の改良

初期の不十分極まる顕微鏡を駆使して生物学上大きな貢献をした Antonj van Leeuwenhock については前回述べた。その後、光学顕微鏡は改良に改良を重ねられた。すなわち、まず球面収差、色収差の克服が行われ、アクロマートレンズが完成した。その後油浸レンズが導入され、高分解能の所見が得られるようになった。これらは細胞染色法、固定法などの進歩と相俟って血球形態学の研究に大いに貢献した。またこれと平行した顕微鏡写真技術の進歩も忘れてはならない。

その後顕微鏡の理論は物理学の助けを借りて進展し、解像力をよくするためには対物レンズが最も大切であることが明らかにされ、物体の照明法も現在のコンデンサーの理論が出来上がった。こうした理論的研究により分解能の限界が波長の  $1/2$  であることが明らかになると、より波長の短い光を光源に使う工夫がなされ、紫外線顕微鏡が考案された。これは今日の蛍光顕微鏡につながるものである。こうした研究の

方向は遂に電子顕微鏡の完成に至る。最も弱く加速された電子でも可視光線より遙かに短い波長が得られることが判明したからである。そしてこの電顕の進歩は走査電顕や超高压電顕となって現在に至るのである。この電顕によって細胞の微細構造が次々と明らかにされ、生化学的研究と相俟って細胞の構造と機能に関する知見は飛躍的に進んだ。一方、またウィルスの構造も明らかにされた。この様な研究でアメリカの細胞学者George Emil Palade、ベルギーの細胞学者Albert Claude、ベルギーの生化学者Christian Rene De Duveの3人が1974年ノーベル賞を受賞した。

もう一つの注目すべき進歩はKritz Zernickenによる位相差顕微鏡の発明である。これにより生きた細胞の微妙な運動の観察が可能となった。

電顕の血液学への応用は白血病の研究にも大きな影響を与えた。前述のように電子顕微鏡はウィルスの形態を明らかにし、後述のウィルスに起因する白血病や悪性リンパ腫の研究に大いに貢献した。またリンパ球が形質細胞となり免疫グロブリンを合成することを電顕的に証明したDorothea Zucker-Franklin女史(写真4)は、この方面のパイオニアの一人として名前を逸することが出来ない。

電顕による細胞内の微細構造の解明は造血器腫瘍の診断にも大きな威力を発揮することになる。例えば多発性骨髄腫のなかでもBence Jones型は異形性が極めて強いことがあり、通常の光学顕微鏡では診断に

苦慮することがあるが、これを電顕で見れば形質細胞に特有な層状の粗面小胞体が明瞭に認められ、診断は容易となる。またHairy cell leukemiaの特有な細胞内構造であるribosome lamella complex(片山勲)の発見など、その例は枚挙にいとまがない。

#### 4. 免疫学の進歩

20世紀後半、理論、手技ともに免疫学は文字通り爆発的な進歩を遂げ、医学全般に極めて大きな影響を与えた。液性免疫、細胞性免疫を問わず免疫担当細胞immunologically competent cell(Medawer, Burnet)は血液細胞の一種であるリンパ球であるので、免疫学の進歩に血液学は大きく貢献したが、同時に血液学自身も免疫学の影響をモロに受けた。

まず液性免疫であるが1960年代に免疫グロブリンの構造解明が精力的に行われた。英国のRodney Robert Porter(写真5)とアメリカのGerald Maurice Edelman(写真6)はクロマトグラフィーを利用して抗体分離に取り組み、ガンマグロブリンの全一次構造を決定し、1972年共にノーベル賞を受賞した。注目すべきことは、彼等が分析材料として用いたのは多発性骨髄腫のM蛋白であったことで、これは臨床と基礎の協調が美事な成果を挙げた例であった。1960年代から種々の血漿蛋白の分画が分離され、多発性骨髄腫は正常血漿蛋白分画に相当するG, A, D, E型などに細分類される様になり、更にWaldenströmのマクログロブリン



写真 4. Dorothea Zucker-Franklin



写真 5. Rodney Robert Porter



写真 6. Gerald Maurice Edelman

ン血症(M型)、軽鎖病(Bence Jones型)、重鎖病(Franklin病)などの新しい造血器腫瘍の存在が次々と明らかにされた。

血漿蛋白の分析方法はsingle diffusion, double diffusion法から始まり, Quchtelony法, 電気泳動法, 免疫電気泳動法, 交差免疫電気泳動法(ローレル法), 超遠心法, ゲル濾過法, single radial immunodiffusion法, 蛍光抗体法など次々に新技法が開発された。この方面の研究にはJan Gosta Waldenström, Ö. Quchtelony, Arne Tiselius, Theodor Svedberg, K. O. Pedersen, Melvin F. Greavesなどのスウェーデン学派の活躍が目立つ。このことは研究における伝統というものの重要性を教えるものである。このほかアメリカのElliott F. Osserman, Edward C. Franklin(フランクリン病の発見者, 前述のDorothea Zucker-Franklinの夫)なども大きな貢献をした。

抗体に関する仕事のなかで, 認識する抗原決定基が単一であるモノクローナル抗体作製の成功(1975年)は血球の分化, 成熟過程の詳細を明らかにしたばかりでなく, 白血病の研究と臨床にも大きな影響を与えた。今日, 骨髄性, リンパ性を問わず白血病, 殊に急性白血病の診断と分類(白血病の免疫学的分類)にモノクローナル抗体とセルソーターを使った細胞表面マーカーの検索は欠くことの出来ない手段となっている。更に現在ではこのモノクローナル抗体を白血病の治療にも応用することが検討されている。このモノ

クローナル抗体の作製に成功したのはアルゼンチン/イギリスのCesar MilsteinとドイツのGeorges Köhlerで, 二人は1984年にノーベル賞を受賞した。

1960年代を免疫グロブリンの時代とするならば, 1970年代はT細胞の時代と呼ぶことが出来よう。

1961年, Millerによる新生児胸腺摘出実験は, それまで謎であった胸腺が免疫中枢器官であることを明らかにした。ロンドンのチェスター・ピーティ研究所のJacques Millerの弱冠20歳代の仕事である。これによりヒトを含む哺乳類においてもリンパ球は胸腺依存性リンパ球(T細胞)と胸腺非依存性リンパ球(B細胞)の二系統に大別される様になった。前者は細胞性免疫を, 後者は液性免疫を担当する免疫担当細胞二系統説の確立である(Miller, Good, Raffら)。これに従ってリンパ性白血病もその表面形質の違いにより詳細な分類が可能となり, 更にProlymphocytic leukemia(PLL), hairy cell leukemia(HCL), adult T cell leukemia(ATL), Sézary syndromeなどの特殊型の存在も知られるようになった。

もう一つの重要な発見はリンパ球の芽球化現象Blastogenesisの発見である。in vitroでPhytohaemagglutinin(PHA)を添加し短期培養することにより, Tリンパ球は幼弱化してピロニン陽性の大型の芽球に変化し, 細胞分裂を開始するという驚くべき現象である。これは後述のCMLに特異的な染色体(philadelphia染色体)を発見したP. C. Nowellにより1960年に報告された。実際に自分でこの実験を行い, リンパ球が全く違った大型の芽球に変化し, 細胞分裂をおこす所見を目のあたりにした時の衝撃を筆者は忘れることは出来ない。この芽球化現象の発見はリンパ性白血病の理解を一層深めた。

## 5. 細胞化学

19世紀後半から20世紀前半にかけて発見されたオキシダーゼ, ペルオキシダーゼ反応は, 白血病をリンパ性と骨髄性に二大別する明確な根拠を与えた。このことは前回述べた通りである。20世紀後半における特記すべき第1の業績はCMLにおける好中球アルカリフォスファターゼ活性(NAP)の著明な低下である。これは当初Wachstein, Mによって見いだされたが(1946年), その後簡便な細胞化学的方法がKaplowら

によって考案され、更にわが国の朝長正允によって精緻な染色所見を示す方法が開発された(1963年)。筆者は1980年から国際血液標準化委員会(ICSH)の細胞化学部門のchairmanを務めたが、この際、当時まだ世界にあまり知られていなかった朝長法の普及につとめた。CMLにおけるNAPの低値の診断的意義は今日確立している。

酸性フォスファターゼは細胞のlysosomeを特異的に染め出す方法として注目されたが、その後T細胞に特徴的染色態度を示すことが明らかにされた。しかし白血病における酸性フォスファターゼの最も大きな収獲はhairy cell leukemiaにおける酒石酸耐性酸性フォスファターゼ(TRAP)の発見であろう。その診断的意義もまた今日既に定着している。

細胞化学的手技はその後電子顕微鏡レベルへと移行し、更に免疫学的手技を組み合わせた免疫電顕細胞化学へと発展した。白血病におけるその応用の最も大きなものは巨核芽球性白血病(M7)における血小板ペルオキシダーゼ(PPO)の診断的意義の確立であろう。今日のM7に相当する白血病の存在は既に1931年 von Borosによって提唱されていたが客観的裏付けがなく、久しくその実在性は疑問視されていた。PPOがM7に診断的意義を有していることを見出したのは、フランスINSELMのBreton Gorius女史(写真7)である(1972年)。彼女は検査技師出身といわれるが、その天才的閃きをいかんなく発揮して多くの業績を



写真7. Breton Gorius  
1986年8月 新潟市にて

残した。

このほか細胞化学の分野では顆粒球系に特異的なNaphthol ASD Chloroacetate esterase(特異的エステラーゼ)、単球系に特異的な-Naphtyl butyrate esterase(非特異的エステラーゼ)の二重染色及びNaF抑制効果の有無を見ることにより骨髄単球性白血病(M4)、単球性白血病(M5)の診断に客観性が与えられた。

また古くはErythroleukemia又はDiGuglielmo症候群といわれたM6で見られるErythremia cellでPASが顆粒状に強陽性に染まることもあり、ある程度の診断的価値があることが知られている。細胞化学的手技の白血病診断における重要性は今日といえども変わりはない。

## 6. 染色体と遺伝子解析

染色体分析の方法論は20世紀後半に飛躍的な進歩を遂げ、輝かしい成果を挙げた。筆者が大学を卒業した当時、ヒトの染色体の正確な数さえ不明であったことを考えると、正に今昔の感に堪えない。1970年頃まで染色体の分析はGiemsa染色に依っていたが、その後キナクリン(Q)染色法、G染色法、R染色法、C染色法などが開発されて研究は大いに進展し、更にその後分子遺伝学へと進むことになる。

現在白血病では半数以上の症例で染色体異常が見られることがわかっている。そのような異常には白血病の発症や病型と密接な関連を持つ「特異的異常」と二次的に派生する「付加的異常」とがある。

最近の40年間でこの領域の特筆すべき業績はCMLにおける染色体異常の発見である。1960年、ペンシルバニア大学(フィラデルフィア市)の若き医師Peter C. Nowell(写真8)とフィラデルフィア郊外のFox Chace Cancer Centerの大学院生であったHungerford D.AはCMLの21番染色体の片方が小型化していることを発見、これがCMLに極めて特異的な異常であることを報告した。これは発見の地に因んで後にフィラデルフィア(Ph)染色体と命名された。当初21番と思われたこの異常は、1970年、CaspersonがQ染色法を用いて22番染色体の長腕の一部の欠失であると訂正、更に1973年Janet Rowley(写真9)によってPh染色体は21番の欠失ではなく、9番と22番染色体の相互転座(9;22)(q34;q11)であることが明らかにさ

れた。

最初の発見者 Nowell は既述の様にリンパ球の芽球化現象という画期的な現象の発見者でもある。これを契機として各種の染色体異常が続々と見い出されることになる。急性骨髄性白血病 (M2) における 8 と 21 番染色体の相互転座, 急性前骨髄球性白血病 (M3) における 15 番と 17 番の転座を見出したのも Rowley 女史である。彼女は晩学の人といわれるが、既に 1970 年頃から、染色体の相互転座などの異常には必ずそれに伴った遺伝子の異常がおこり、それが白



写真 8. Peter C. Nowell



写真 9. Janet Rowley

血病の発症に関与しているという作業仮説を立て、一貫してこの hypothesis のもとに研究を進めてきた。卓越した先見性といわねばならない。

Nowell が Ph を発見した 1960 年より少し前に Watson と Crick が DNA の二重らせん構造の模型を提示したことは前回述べた。染色体の研究はその後この遺伝子研究の進歩とうまくドッキングして分子遺伝学として更に飛躍的に発展を遂げた。例えば CML では Ph 染色体の相互転座に伴って BCR / ABL hybrid gene という分子異常が起こることが明らかとなり、最近ではそのトランスジェニックマウスで CML 様の病態を発症させることに成功し、Rowley 女史の仮説が真実のものであることが証明されるに至る。その後 BCR / ABL によりキメラ mRNA, キメラ蛋白 (p210) の生成が行われることが示された。Ph 染色体は急性白血病 (リンパ性, 骨髄性ともに) でも存在することが明らかとなったが、その mRNA やキメラ蛋白は CML とは異なっていることも示された。

現在では CML 以外の白血病でも染色体異常と関連遺伝子の異常は数多く明らかにされている。そしてそれらの遺伝子異常が白血病の発症に一次的意義を有している事実も明らかにされている。これらの異常は次回に述べる白血病治療のターゲットとなり得るものである。

## 7. ウィルス学の進歩

動物では既に 20 世紀前半に RNA 腫瘍ウイルスが癌を引き起こすことが知られていた。まずニワトリで移植可能な肉腫は 1910 年に発見され、翌年にはウイルス (ラウス肉腫ウイルス) によることが確認された。発見者はアメリカの Francis Peyton Rous (写真 10) である。彼はこの輝かしい発見から実に 55 年経った 1966 年にノーベル賞を受賞した。この時 Rous は 87 才になっており、ノーベル賞受賞の最高齢者となった。Rous はこのほか赤血球の研究、ことに赤血球寿命に関する業績でも知られている。このあとウイルスの研究は細胞培養法の進歩や分子生物学の進歩と共に 20 世紀後半に長足の進歩を遂げた。

レトロウイルスの研究は癌遺伝子なるものの存在を明らかにし、癌化機序の研究に大きな貢献をした。アメリカの微生物学者 John Michael Bishop と Harold

## 新しい概念の提唱



写真 10. Francis Peyton Rous

Eliot Varmus はラウス肉腫ウィルスの特定の種類を集中的に研究し、1976年、そこに存在するサーク癌遺伝子が正常細胞にも存在することを明らかにし、レトロウィルスの持つ癌遺伝子が細胞性癌遺伝子起源であることを発見した。これにより二人は1989年ノーベル賞を受賞した。

ヒトではBurkittリンパ腫をはじめとする悪性リンパ腫やNK細胞白血病がEBウィルスによっておこることが知られていたが、1977年わが国の高月清により成人T細胞白血病(ATL)が発見され、4年後の1981年にはレトロウィルスHTLV-1(human T lymphotropic virus1)が同定された。すなわち、まず蛍光抗体法によりATL由来細胞株にATL関連抗原の存在が示され、次いでATL患者のすべてでATLA抗体が存在することが判明した。更にATL細胞よりHTLV-1が分離同定された。そして遂にこのプロウィルスDNAが monoclonal にATL細胞にとり込まれており、ATLの原因であることが明らかにされたのである。現在ではこの白血病の診断、予防に研究の方向が向かっている。わが国の研究陣によって行われた優れた白血病研究である。

これまで述べてきた方法論の進歩と関わりなく、独自の観点に立った新しい学説の提唱もまた血液学の進歩に極めて重要な役割を果たした。

大戦後の血液学の歴史のなかで、その例としてまず William Dameshek による慢性骨髄増殖症候群(CMPD)の提唱を挙げたいと思う。1953年彼はそれまでそれぞれ別種の疾患と考えられていたCML、真性多血症、巨核球形白血病(今日の原因性血小板血症)、特発性ないし原因不明の脾メタプラジア(今日の特発性骨髄線維症)及びDiGuglielmo症候群を含む赤白血症(今日のM6白血病に相当)の5疾患は一つの症候群にまとめることが出来るという、当時としては極めて大胆な仮説を自ら主宰するBlood誌上にEditorialとして発表した。その後DiGuglielmo症候群を除く4疾患をCMPDとみなす考えが一般的となった。当時彼はTufts大学教授でNew England Medical Centerの内科主任であった。

彼がこの学説を提唱した根拠は次の2点である。すなわち 骨髄は出血や溶血という種々の刺激に対し1血球系統のみで反応することはむしろ稀で、3血球系統が全体(en masse)として反応する性質を持っている。これは白血病や多血症の場合でも言えることで、これらの疾患名からは1つの血球系統の増殖疾患と連想しがちであるがこれは訂正を要する。上記の疾患群は詳細に見ると、多かれ少なかれ3血球系統が同時に動いている証拠が沢山ある。CMPDに属するものはdisease entityが明確でなく、かなりoverlapする部分が多く、また経過中に他の病型に移行することが稀ならず見られる。以上からこれらは互いに異なったものというよりは、一つの病的状態の異なった表現とみなすことが可能であるとして、これをCMPDと命名した。そしてこの症候群を惹起する原因として、未知の刺激によるものであろうと推測した。この刺激は骨髄外に造血を引き起こすことから、かなり強い刺激であろうと考え、彼はその刺激候補として当時発見されたACTHに関係した物質を想定した。CMPDという概念はその後一部訂正を余儀なくされるが、大筋においては今日でも正しい。造血幹細胞の証明は勿論、その概念さえも定かでなかった時代に、

この症候群を提唱したことは、驚くべき卓見と言ってよいであろう。1960年代になって造血幹細胞の存在が明らかとなり、CMPDに属する疾患が多能性幹細胞のクローナルな増殖性疾患であることが証明された。

Dameshek (写真11) は中央ロシア系のユダヤ人であるが3才の時アメリカに移住し、ハーバード大学を卒業後、血液学を専攻し、溶血性貧血、血液疾患の免疫学的側面、脾臓の研究、CMPDなどについて極めて活発な研究を行ったが、同時に教育者、臨床家としても令名を馳せた。

彼の一目新奇的な学説も実は多数の患者の長年にわたる綿密な観察の上に成り立ったものであった。顕微鏡を持ちながら活発な討論を行う彼の回診はつとに有名である。彼の本領は臨床家であったといっても良いであろう。Dameshekは戦後の血液学における最も輝ける星であったと筆者は考えている。

しかし彼の活動は病棟や研究室に止まらず、1946年血液学を本格的に取扱う雑誌「Blood」を創刊して自ら20余年にわたって主幹をつとめ、さらに一部の抵抗を排してアメリカ血液学会、国際血液学会の創設に指導的役割を果たし、内科学から血液内科学を独立せしめた。その性格は極めて活発、大胆で、新しい局面に積極的に取り組んだ。彼の後継者であるRobert S. Schwartzは“ He had a deep appreciation of the past, but he loved the new ”と述べている。以上の点は前回述べたVirchowに一脈相通するものがある。



写真11. William Dameshek

方法論の進歩に依らない研究のもう一つはFAB分類の提唱である。すなわちフランスのDaniel M. T, Flandrin G., Sultan C, アメリカのBennett J. M, Gralnick H. R, イギリスのGalton D.A, Catovsky D.A.(写真12, 13, 14)の7名が「何処でも誰にでも出来る通常の簡単な細胞化学的方法によって白血病の客観的分類を確立する」ことを目的として1976年に提唱された新分類である。このうちDavid A.Galtonは既にイギリスの大家であったが、それ以外は当時いずれも新進の若手の血液学者であった。この分類は最初急性白血病を中心に行われたが、その後1994年までに8回の改



写真12. 1982年岐阜市で開催したICSH細胞化学分科会にて  
前列：右端 John M. Bennett  
後列：左から2番目 Daniel Catovsky  
3番目 Flandrin G.  
6番目 ICSH本部のLewis S. H



写真13. Daniel M. T  
1983年パリ市にて



写真 14. David A. Galton

訂が行われ、範囲は慢性白血病にまで拡張された。1985年の骨髄巨核芽球性白血病M7の新設の時に、前述の血小板ペルオキシダーゼPPOという免疫電顕組織化学の手技や細胞表面抗原解析などが加わって、最初の「ルーチンの方法による」という原則は破られたけれども、概ねこの原則に沿って研究が行われた。この分類提唱は急速に世界の各地で受け入れられた。それまでの主観が強く入った形態学的診断に基礎を置いた分類では別々の施設で行われた研究を比較検討することが困難であったが、FAB分類によってこの難点が克服された功績は大きい。

白血病の研究が進歩し、新しく認識された白血病病型、例えば3血球系統に異常を持った白血病 de novo AML with trilineage myelodysplasia, early erythroblastic leukemiaなどの稀ではあるが新しい病型がこの分類では律し切れなくなったことは事実である。しかし大部分の白血病はこのFAB分類によってすっきりと整理された。この分類はその後染色体の異常や遺伝子の異常とも極めて良い相関性を持つことが明らかにされ、その正当性が確かめられつつある。

このFAB分類のもう一つの大きな功績は1982年の第3回目の改訂でmyelodysplastic syndrome; MDS(骨髄異形成症候群)という疾患概念を新しく提唱したことで、しかもそれに対し直ちに通常の急性白血病の治療を行うべきではないことが強調されたことである。それまでは末梢血に1個でも骨髄芽球が認められれば

白血病として徹底的に治療しようという流れが大きく変わったのである。

MDSの骨髄異形成症候群という日本語訳は直訳で、字を見ても耳で聞いても何のことが分かりにくい難点がある。筆者はこの症候群が提唱された当時「骨髄出来損ない症候群」という訳語を提唱したことがある。すなわち血球が数量的にも、形態学的にも、機能的にも、血球回転の上でもあらゆる面で正常から逸脱していることを表現しようとしたのである。一部の人はこの訳語を高く評価してくれたが結局これは一般的にはならなかった。

昔から前白血病状態(あとで振り返ってみていえる言葉であったが)とか、非定型的再生不良性貧血 atypical aplastic anemia(末梢血は再生不良性貧血のように汎血球減少症が見られるのに、骨髄はむしろ過形成)と呼ばれる一群の症例が存在することは血液学の臨床に携わっている人なら誰でも漠然とながら気付いていたが、これをMDSという一つのカテゴリーにまとめたのは大きな功績であった。

## おわりに

20世紀後半は血液学が真に花開いた時代であったといっても良いであろう。この時代の白血病研究の歴史を方法論の進歩と新しい概念の提唱という2つの側面から略述した。

---

**The Founders of Modern Hematology**  
**Series 5. - The History of Leukemia Research**  
after the World War II

Akira SHIBATA

Tachikawa Medical Center

3-2-11 Kandamachi, Nagaoka, Niigata 940-8621