

序章 白血病入門

みなさんは白血病に対してどのようなイメージを持っていますか？

私が白血病にかかわるようになってもう30年以上がたちました。医学部の学生たちは実に様々な病気について教わるのですが、私にとって白血病の第一印象はというと、それは単に有名な恐ろしい病気以外の何ものでもありませんでした。「白血病は血液のがんであり、最近では治ることも珍しくなくなってきたが、依然として極めて予後不良の疾患である」と認識されていました。ただ医学部6年生の授業で血液内科の先生が様々な種類の白血病細胞の顕微鏡写真を見せてくださったのですが、その極彩色の世界は意外にも、恐ろしいというよりは美しいともいえるものでしたので、強く脳裏に焼き付きました。

北海道大学卒業後、私は聖路加国際病院で小児科医としての研修を始めたのですが、驚いたことに病棟にはたくさんの白血病の子どもたちがいました。しかも約半分の患者さんは治って退院していくのでした。頭では治ることもあることはわかっていたのですが、目の前の患者さんを見ると、ちょっと信じられない感じでした。一方、残りの半分の患者さんは、長い闘病の末に亡くなってしまうのでした。ただ、この頃は聖路加の小児科は部長であった西村昴三先生の指導のもと、小児がんのターミナルケアのメッカとして知られていましたので、よその病院で再発してから移ってきた子どもたちも多かったのです。最初に受け持ったそのような患者さんたちには実に様々なことを教えてもらいました。今の私の医療者としての立脚点ともいえると思います。

さて、4年間の卒後研修の後半に小児科の中のサブスペシャリティを決めなければなりません。神経疾患にしようか代謝疾患にしようか新生児医療にしようか、など悩みましたが、その頃の私のメンターであった細谷亮太先生（前小児科部長）の、「白血病こそは病気中の病気だよ。まだ治らない子どもたちのためにがんばってみたら」との一言で小児がんを選びました。

その後、私はイタリアやアメリカに留学したり、東京大学医科学研究所にも7年間世話になったりと、様々な基礎的な研究と臨床の経験を積んできたのですが、その間に白血病を取り巻く環境は大きく変わってきました。まず染色体検査や遺伝子検査、モノクローナル抗体の応用などにより、細胞を検索する技術の精度が上がり、白血病の診断・分類法が大きく発展しました。白血病モデルマウスの開発や細胞内のシグナル伝達など分子生物学的な解明が深化し、白血病の本態に迫るような研究が活発になってきました。抗がん剤に対する理解の高まりや骨髄移植療法の採用により、患者さんの治癒率の大幅な向上がありました。現在、小児の白血病で最も多い急性リンパ性白血病の治癒率は90%に迫ります。また以上の技術の発展に加えて主に多施設共同のグループ研究が科学的に行われるようになり、白血病の予後因子（治りやすさを決めるファクター）が次々に明らかになってきました。今では全ての白血病患者さんを同じ方法で治療することはありません。それぞれの患者さんの予後因子を検討し、治りやすい人は弱い治療、治りにくい人は骨髄移植などの強い治療を行うようになってきました。そのことは白血病が治った後の晩期合併症（後遺症ともいう）を減らすことにも結びつきます。

本書はこのように過去数十年に大きな発展をとげた白血病について、基礎的な研究の成果がどのように臨床の進歩に貢献したかをまとめたものです。話は1845年の白血病の発見に遡ります。もっともこの時はまだ血液細胞そのものの概念も確立されておらず、白血病では血液の中の赤くはない小さな物が異常に増えるということしかわかりませんでした。この小さな物は細菌感染で増加することが多いので、当初白血病は何らかの感染症であろうと考えられました。その後、血液細胞の染色法の発達により、白血病は感染症ではなく未熟な白血球が増加する疾患であり、また様々な種類のあることがわかってきました。そのうちに血液細胞は骨髄で作られることが明らかになり、白血病の病気の首座は骨髄にあること、白血病は悪性腫瘍であり、すなわち骨髄の「がん」であることがわかりました。第二次世界大戦で広島と長崎に原子爆弾が投下され、その後、被爆者の多くに白血病が発症しました。このこともきっかけになり、ウイルス感染説も含めて白血病の原因が精力的に研究されましたが、今もって大部分の患者さんにおいて原因は不明です。ただし、少なくとも小児白血病の多くにおいて、白血病を発症する最初の細胞（異常クローン細胞）は母親の子宮内、すなわち胎児期に発生することが示されています。これは一卵性双生児の白血病細胞の検討で明らかになりました。とはいえ、このような異常

クローンを有する子どもたちのうち後に本当に白血病になるのはごくわずかです。

ところで、白血病を含む全てのがんは、ただ1つの細胞（これをクローンと呼ぶ）が増殖することにより発症します。20世紀中頃から免疫学が爆発的に進化しました。中でも画期的だったのはリンパ球の抗体産生の理論で、利根川進先生が解明したものです。すべてのリンパ球はただ1つのターゲット（これを抗原という）に対する抗体を産生するようにできており、それは免疫グロブリン遺伝子の再構成という極めて特徴的なメカニズムによります。利根川先生はこの仕事でノーベル賞を受賞されました。先に述べたようにリンパ性白血病はリンパ球のクローン性疾患ですから、遺伝子再構成を調べることにより、白血病細胞の性質がよくわかるのみならず、顕微鏡では検出できない程度の少ない白血病細胞の定量が可能になりました。

骨髄には造血幹細胞が存在し、その細胞は自己複製をする一方、赤血球・白血球・血小板の3系統の血液細胞に分化するという極めて特殊な細胞であることがわかってきました。白血病細胞の研究は、このような正常造血の研究と手を携えて進歩したともいえます。血液細胞の増殖を促すホルモン用物質（サイトカイン）は正常の好中球（細菌を食べる白血球）を増やすのみならずある種の白血病細胞を増やすとか、小児のみでみられる若年性骨髄単球性白血病ではサイトカインがない状態でも GM-CSF（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）というサイトカインの受容体タンパクのシグナル伝達が恒常的に活性化していることがわかってきました。あるいはヒトの白血病細胞を免疫不全マウスに移植する実験は、ヒトの造血幹細胞を免疫不全マウスに移植する研究を応用したものです。

白血病の治療の歴史をたどると、それは失望の連続であったことがわかります。19世紀後半にはヒ素製剤が用いられ、ある程度の効果が示されました。ついで1900年前後からは発見されたばかりのX線が用いられました。慢性白血病では脾臓が大きいことが多く、その脾臓に対する照射が行われましたが、最終的な予後の改善には寄与しませんでした。第一次世界大戦において開発されたまさに非人道的な毒ガスは、次の大戦中にナイトロジェンマスタードという静脈注射の可能な製剤となり、慢性白血病や悪性リンパ腫に対する効果が示されました。この系統の製剤はアルキル化薬と呼ばれる一連の抗がん剤の開発に結びつきました。一方、白血病細胞は葉酸というビタミンがないと増殖できないという研究成果をもとに（この実

験結果は誤りだったという説もある)、葉酸の働きを抑える薬剤としてアミノプテリンという薬剤が開発され、1948年に小児白血病に効果のあることが示されました。この薬剤は後に様々な代謝拮抗薬の開発の先駆となりました。この後、10年に一度くらいの頻度で現れる新薬が組み込まれて現在の多剤併用化学療法が確立していった様子は、まさに戦後の医学の勝利の1つと考えられています。戦争が終わって初めて人々の関心が医療に向かったということでしょう。

このように予後が格段によくなった白血病ですが、抗がん剤を中心とした治療には弱点もあります。すなわち抗がん剤は白血病細胞だけではなく、正常細胞にも影響を与え、短期的(脱毛、骨髄抑制など)にも長期的(心臓の負担、不妊など)にも問題が起こりえます。がん細胞は全て遺伝子異常から発生することがわかっています。21世紀に入ってヒトのゲノムがすべて解析されたことにより、がん細胞でも全ての遺伝子を網羅的に調べることが可能になりました。現在世界中の研究者が目指しているのは、正常細胞にはなく、がん細胞だけにみられる遺伝子異常をターゲットにした治療法の開発です。実際に成人に多い慢性骨髄性白血病では *bcr/abl* 遺伝子という、正常細胞にはない異常遺伝子産物を攻撃する経口の薬剤(イマチニブ)が開発され、目覚ましい効果が得られるようになりました。

通常のがん(固形腫瘍)ではがん細胞を得るために手術が必要です。白血病は採血あるいは骨髄穿刺検査で比較的容易にがん細胞を採取できることから、がんのプロトタイプとして大掛かりに研究の対象とされてきました。また白血病は文芸や映画などに頻繁に登場するなど社会的な関心も高い病気であり、そのことが科学研究の後押しをしてきた面もあります。白血病研究の成果を知ることは他のがん研究の推進にも大きなヒントを与えるものと思われます。一方造血幹細胞の研究成果は、今後花が咲くと期待されているES細胞(胚性幹細胞)やiPS細胞の研究にとって先駆的な意義があると考えられます。

前置きが長くなりました。それではみなさんをめくるめく白血病ワールドにご案内しましょう。

白血病の歴史

1. 白血病—名前と概念の始まり

I それは1845年に始まった

医学の歴史を紐解くと、新たな発明・発見は往々にしてほぼ同時に起きることが多いことに驚かされます。文献上、白血病は1845年にイギリスのベネット（John Hughes Bennett 1812-1875）とドイツのウイルヒョウ（Rudolf Virchow 1821-1902）により、わずか6週間違いで発表されました（Bennett JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood. *Edinburgh Med Surg J.* 1845; 64: 413-23）（Virchow R. Weisses Blut. *Froriep's Notizien.* 1845; 36: 151-6）。いずれの論文でも記載された患者は巨大な脾腫と激しい出血症状を呈して亡くなっており、血液中には好中球を主とする白血球の著しい増加があったというので、現在でいう急性骨髄性白血病あるいは慢性骨髄性白血病であった可能性が高いと思われます。好中球は感染症でみられるいわゆる膿（“うみ”のこと）の主成分であることがわかっていたので、この疾患は感染症であろうとされる一方、別の新たな疾患である可能性もありました。実際、ベネットの論文のタイトルは、患者は血液の化膿によって死亡したと書かれていますが、ウイルヒョウはこれをドイツ語で「白い血液」と書きました。2年後の1847年にウイルヒョウは自らこの「白い血」という概念を、ギリシャ語を用いて *leukemia*（白血病）と命名したのでした。このウイルヒョウは19世紀を代表するドイツの大病理学者でしたが、ベネットはさほど有名ではありません。話は飛びますが、20世紀の後半に白血病を顕微鏡所見に基づいて分類することが始まりました。その第一弾はいわゆる FAB 分類（French-American-British 分類）と呼ばれ、日本やドイツの学者たちは、戦勝国の分類だなどと揶揄したりもしました〔Bennett JM. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *French-American-*