



骨髓線維症研究の思い出



古い話です。私は半世紀以上も前の昭和 35 年（1960）に東北大学大学院を修了しました。当時教室には血液学をやる人が一人もいなかったため、大学院の 4 年間は一つ一つ染色液や試薬を整えながら、本を頼りの独学でした。当時はもちろん中央検査部というものは存在しませんでした。修了と同時に一緒に血液学をやりたいという新人が四人加わったので、ここでようやく教室内に血液研究グループを立ち上げることができました。

その頃のことで、骨盤腔に達する巨大な脾腫を持ったひとりの患者が入院してきました（図 1）。最初はマラリアかと思いましたが、当時は戦地帰りのマラリア患者は珍しくなかったし、その患者自身もマラリア罹患の既往がありました。しかし原虫は見つかりません。巨脾のほかに腹壁静脈怒張、食道静脈瘤という門脈圧亢進症状、それに貧血および白血球増多が認められました。末梢血液像では幼弱白血球と赤芽球および少数の巨核球の出現が見られました。慢性骨髄性白血病（CML）かなと思いましたが骨髄穿刺は何回やっても穿刺液が得られません。CML とは明らかに病像が異なります。当時はまだ Ph 染色体検査などは臨床の場には導入されていませんでした。

骨の生検をやったところ、骨梁の肥厚と線維化が認められ、脾臓と肝臓の生検では髓外造血の所見が得られました。骨髄線維症といわれるものではないかと考え、昭和 37 年（1962）熊本での第 37 回血液学会総会に「著明な脾腫を伴った骨髄線維症と思われる一例」と題して恐る恐る演題を提出しました。題名からも分かるように確たる自信があったわけではありません。恐る恐るというのは当時日本血液学会の主幹であった京都大学の天野重安博士は常に学会会場の最前列に陣取って舌鋒鋭い批判をする恐ろしい先生であったからです。「批判こそ研究を進展させる原動力である。批判によって傷ついても、すぐ回復しうような活発な学者のみが学会の中心にならねばならない」というのが彼の持論でした。

批判の対象は上も下もなく、齒に衣を着せぬ痛烈なものでした。一つの演題が終わるや鶴のように痩せた彼が最前列からスツクと立ち上がると、一瞬会場に緊張がみなぎったものです。当時の血液学会の会場にはいつもピンと張りつめた緊張感があり、厳しい学会との評判は他の学会の間でも有名でしたが、これはひとえに天野博士の存在によるものでした。

何とか無難に発表を終えたと思った翌日のことです。思いがけ

本コーナーのタイトル「Be Ambitious！」はウイリアム・エス・クラーク博士の名言“Boys, be ambitious like this old man”から拝借しました。「未来を自ら切り拓くべし」という後進への強い期待の意も込めて、長年に渡り、血液学の世界で活躍して来られた名誉会員の先生方から現役の先生方に向けた熱く且つ含蓄豊かなメッセージをお届けいたします。



新潟大学名誉教授
新潟南病院名誉院長
柴田 昭

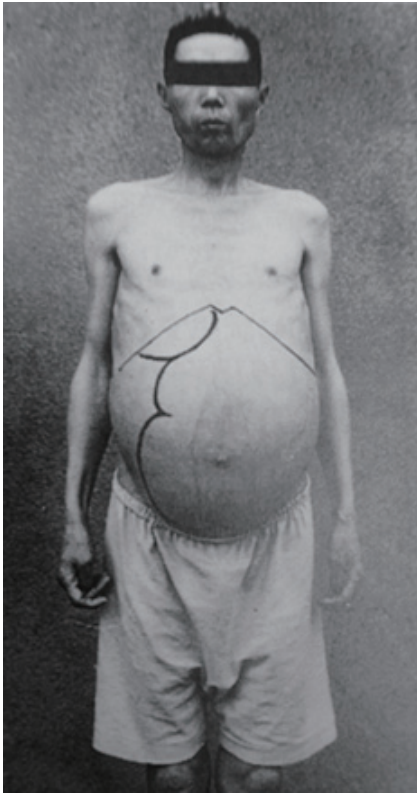


図 1. 話の発端となった症例

ずいきなり翌 38 年 (1963) の大阪における第 38 回血液学会総会宿題講演「骨髓線維症」の演者の一人に私が指名されたのです。全く唐突な話で、私にとってはまさに青天の霹靂でした。宿題報告というものは一定の研究成果を挙げた壮年以上の既成学者が担当するというのが常識でしたから。これに対して「一般演題を聴いて解決せねばならぬ喫緊のテーマや、これはという若い研究者を取り上げて、これに焦点を合わせて特別講演やシンポジウムなどを組み、一点突破を図る」というのが天野流の時代を切り開く流儀で、私の指名もこのスタイルによるものだったのでしょう。こういうとき博士は「演者の年齢や地位は関係ない。遠慮は一切無用！」と主張していました。その前年も当時珍しかった「マクログロブリン血症」がシンポジウムとして取り上げられ、この方面の研究が一気に進んだ経緯がありました。しかし指名された若輩の私 (32 歳) はすっかり縮みあがって、講演会場の壇上に掲げられた自分の名前が大書された垂れ幕を茫然と眺めるばかりでした。宿題報告というものが大変なものであるということをよく知っていたからです。学会が終了した翌日、後ろから歩いて来た群馬大学中尾内科の前川正講師 (のちの群馬大学長) にポンと肩をたたかれ「大変だねー」と言われて、責任の重さがズシ

リと腹にこたえました。

しかしいつまでも茫然としているわけにはいきません。学会が終了して大学に戻ると血液の指導者がいないので、直ちに自分で研究計画を練り、四人の新人に協力を依頼しました。たった一例ではどうにもならない、まず足を使って症例を集めるしかないと考えました。それによって我が国の実態を明らかにすること、生存例については病態生理学的な検討を行うこと、およびエストロゲン投与による実験的骨髓線維症を作成することなどを計画しました。このほかその頃 Blood 誌上に本症に関係した論文を載せていたシカゴの某教授 (名前は忘れましたが) に世界の实態を調べる共同研究をやらないかと話を持ちかけましたが、これは不発に終わりました。当時日本はまだ国際舞台に本格的に乗り出す前で、しかも見ず知らずの若者からの話ですから無理もありません。

まず全国のインターン指定病院に症例の有無を往復はがきで問い合わせました。今でこそ本症はすっかりポピュラーとなり、JAK2、CALR や MPL などの遺伝子変異が発症にかかわっていることが明らかにされ、また全国実態調査や診断基準、また幹細胞移植や JAK2 阻害薬などの治療法も開発されていますが、当時は報告例もほとんどなく、骨髓線維症といっても通じる時代ではありませんでした。アンケートの往復はがきには主要症状を列記して、このような症状の症例をお持ちではありませんか、と問い合わせたのです。その結果、全国の大学および主要病院の御好意により、集まった例のうちから間違いなさそうな 52 例を得ることができました。私はそれらを症状別に 4 型に分類しました。さらに生存例については症例を自分の目で実際に確かめたいと思い、貯金を全部はたいて、遠い岡山や福岡、鳥取あたりまで足をのばしました。この時全国の血液学専攻者に多くの知己を得ました。受け持ち患者の診療や外来当番義務の合間を縫ってのことで大変でしたが、緊張していたせいか辛いと思っことはありませんでした。この時受け持ち入院患者の一人から「へー、先生にも宿題などというものがあるのですか？」と言われました (近年多くの学会で宿題講演という名称は招請講演と変わりました)。

各地で症例を見せてもらったあと血液標本も検鏡させてもらいました。岡山大学第二内科を訪問した時のことです。症例を見せてもらったあと、主任の平木潔教授に標本も見せてくださいとお願いしたところ、先生は診断にケチをつけられたと受け取られたのか、憤然として「よろしい、教授室まで来たまえ、よく見なさい」といわれたことが記憶に残っています。

仕事を始めた頃は 30 分の講演をするのに 1 枚のスライド (当時は幻燈板とも言われました) しかないとか、天野博士の顔が出てくるなどの悪夢に襲われました。毎日家内に研究室まで夕食を届けてもらって、昼夜兼行で仕事を進めた結果、年末ころには一

応データも揃い講演骨子ができあがりしました。最後に残った問題は、この病気の本態をどう考えるか、ということでした。この点を自分なりにはっきりさせないと説得力のある話ができないと思ったからです。

当時本症にはおよそ三つの本態観がありました。第1はこれを特殊な白血病とみなすもので、本症の第一例を報告した Gustav Heuck のレポート (Arch Pathol Anat Physiol Virchows. 1879) も「特異な白血病」という題名でした。確かに所見は一見 CML に似ています。第2は何らかの Noxe によって骨髄が不全状態（線維化）に陥り、その代償機序として胎生期の造血器官である肝や脾に髄外造血が生ずるとするもの、第3は本症を慢性骨髄増殖性症候群 chronic myeloproliferative syndromes or disorders (CMPD) とする William Dameshek の説 (Blood. 1951; 6: 372-375) です。しかしいずれも確たる根拠があるわけではありませんでした。

私が注目したのは第1と第3の説です。第2の説、骨髄がだめになったから髄外造血が生じるというのなら、ほかのいろいろな血液疾患でももっと髄外造血が見られてもよいはずだ。あまりにも調子が良い話ではないかと思いました。第1の説、確かに本症は CML に似たところがあるばかりでなく、収集例で私が第2型と分類したものはどう見ても急性白血病としか思えないもので、これらを見ると何らかの点で白血病と関連がありそうにみえます（この例は約20年後にポピュラーになった急性骨髄線維症すなわち acute megakaryoblastic leukemia (M7) に該当するものでした）。しかし本症と白血病では明らかに病像が異なります。

骨髄が廃絶しているのに増殖性疾患!? とする Dameshek の第3の説は当時目新しいばかりでなく、かなり大胆な説と受け取られていました。彼は一見異なる疾患の様に見える①骨髄線維症と②真性多血症、③ CML、④巨核球性白血病、⑤ diGuglielmo 症候群の5疾患は相互に密接な関係にあるとして、これらを一つの症候群としてまとめることを提唱したのです。すなわちよく観察するとこれらの間には病像がオーバーラップしていて、どちらとも決めかねる症例があること、また経過中に相互に移行する例がある。これらは不明の刺激によって三つの血球系統に線維細胞を加えた骨髄成分が胎生期の造血臓器を含めて同時に増殖している状態 (panmyelose) が共通した所見であって、病像の差は増殖細胞の種類と増殖の程度の差によるものと考えたのです。この説の伏線として、多年の症例観察経験から「骨髄は白血病や多血症などの非可逆性の腫瘍であれ、出血や溶血のような可逆性病変であれ、異常が起きた場合一つの血球系統ではなく、しばしば3血球系統が同時に en masse として反応する性格を持っている」という彼の認識がありました。当時は近代的な

造血幹細胞の概念はまだ確立されていませんでしたからこれは卓見だったといってもよいでしょう。骨髄の線維化は細胞増殖病態の「なれの果て (burn out と表現)」と考えました。つまり骨髄は脾臓や肝臓と違って硬い骨に囲まれていて無制限に増殖できないという環境によって線維化が起こると考えたようです。また彼は線維細胞ないし細網細胞の病態も同じ増殖課程の一環と考えました。脾や肝の髄外造血も骨髄不全に対する代償機序などというのではなく、これも同じ増殖性病変に他ならないとしました。

これは混沌としていたこの領域に一つの明快な考え方を示したものでした。いろいろ迷った末、私は思い切ってこの Dameshek 説に左袒することにしました。

決めるにあたっては一つのエピソードがありました。暮れも迫ったある日、教室の図書室で何気なく埃をかぶった「白血病」と題する単行本を手にとりました。これは後に私が赴任することになる新潟大学第一内科第三代教授の浜口一郎先生（第6回日本血液学会会長、昭和18年50歳で逝去）によって敗戦直後（昭和21年：1946）に出版された日本最初の白血病に関するモノグラフでした。その中の一章に「連合性潜伏ミエローゼ：kombinierte kryptomyelose」という記載があったのです。これは「三血球系統の増殖が流血中に顕現性の変化を示さず、組織内においてのみ系統的増殖を伴うもの、すなわち潜伏性パンミエローゼ latente Panmyelose というべきものである」というものでした。私は“これこそ CMPD と共通するものだ!” と思い、Dameshek 説に組する勇気をもたらしたのでした。後に新潟大学に赴任後、私は教室開講70周年記念事業の一環として本書を復刻出版しました。

こうしてなんとか無事講演を乗り切りました（日血会誌、1963; 26: 276-289）。達成感はもちろんあったのですが、人々が退場して人影も少なくなり、がらんとした広い会場で急に一種の寂しさというか孤独感みたいな感情がこみ上げてきたことを覚えていています。これは予想もしないことでした。講演が終わった足で「無事終わった」という電報を家内に打ちました（図2）。

その後天野主幹からどんな批判が来るかと思っていましたが、直接の批判はありませんでした。ところがその2~3か月後、日血会誌の編集後記（これは天野主幹が何時も説得力のある文章で率直な意見を吐露することで有名で、多くの人が愛読していました）に次のような文章が載りました。

「講演者は該博円満な知識を見せようとし、現在の学問の知識の欠けたところを（科学においてそれは伸びようとするところであるが）くるんで聴衆から遠ざけ、辻褃の合うところを見せようとする傾向があるのではないか。

前線に出れば危険な綱渡りもせねばならないし、落ちることもある。しかしそこを渡る者があって前線に立つ意義があるのであ



図2. 宿題報告を終えた時

る。この頃意外に若い人が控えめであることにわれわれは気付く……云々」。直接私を名指したものではありませんでしたが、ズバリ自分の姿勢を指摘されたような気がしてハッとしたものです。

この宿題講演を契機として私は研究者の道を歩もうと腹を決めたのです。

天野重安と William Dameshek



以上述べた話で出てくる天野重安、William Dameshekと言っても現在の若い人々にはなじみが薄いと思いますが、この二人は二十世紀の血液学の発展に大きな足跡を残した学者でした。わたしは両者に直接接したことはありませんが、文字通り私淑の対象でした。

まず天野重安(図3)です。戦災によって灰塵に帰した名古屋大学勝沼内科から日本血液学会の事務所が京都大学病理学教室に移されたとき、天野助教授はその代表、主幹となり、庶務、会計、雑誌編集のすべてを一手に引き受け、物も金もない荒廃した時代に一人の秘書と共に身を挺して学会の維持、発展に尽くしました。彼によって昭和12年(1937)に世界で二番目に早く創設された日本血液学会は消滅しないで済んだと言っても過言ではありません。彼を抜きにして日本血液学史を語ることはできません。

膨大な事務的な仕事を抱え、かつ健康に不安を持っていたにもかかわらず、彼は猛烈な勉強家で血液学のほか癌、腫瘍ウイルス、結核、肝炎～肝硬変など当時としては最先端の広範な研究を行い、毎年のようにいろいろな学会で特別講演、シンポジウムなど



図3. 天野重安(1903~1964)

を担当しました。しかしその主力は血液学で、「血球の発生と機能の個体発生および系統発生学的研究」と「炎症論」に注がれました。最終的に目指したものは「病理組織学的背景を持つ血液学の完成」というもので、その実力は並みの教授連を圧倒していました。肺結核による呼吸困難などの肉体的ハンディに加え、肉親の度重なる不幸にもめげず、精神的に研究を推し進めました。終戦直後の昭和23年にはB5版850頁の大著「血液学の基礎」を刊行しました。これは著者によるスケッチや顕微鏡写真も鮮明で、紙の入手すら困難であったあの時代の画期的な出版物として学会にセンセーションを巻き起こしたものです。

彼ほど毀誉褒貶の激しかった人も珍しいでしょう。一方で彼に傾倒する人がいるかと思えば、他方で“学会の独裁者”だと反感を持つ人、傷ついて恨みをもって去る人などがいました。それは彼の性格に起因しているところが大きかったと思われます。既に述べたように彼はナアナア主義の妥協を排し、きわめて批判精神が旺盛で、その言動は人の肺腑をえぐるような鋭いものでした。これは上の者に対しても同様で、全く遠慮しませんでしたから、誰もその実力を認めながら17年間も助教授に据え置かれました(しかし京大学生は彼にスーパープロフェッサーという綽名を奉っていました)。彼に問題がなかったとは言えないでしょうが、学者として純粋な人であったことは確かです。また京都大学をこよなく愛し、このような仕打ちを受けながら他大学からの招聘を断り続けました。昭和39年(1964)肺性心のため61歳で急逝しました。

天野重安についてはこれ以上述べませんが、詳しく知りたい方は拙著「日本血液学の建設者：医薬ジャーナル社、2005年」に

一章を設けて詳述してありますので、そちらを参照してください。

つぎは William Dameshek (図 4) です。Dameshek による CMPD 説は彼の名前とともに世界の血液学者の脳裏に深く刻み込まれました。後にこの症候群から CML と diGuglielmo 症候群が除かれたり、線維細胞のクロナリティー否定など 2, 3 の点で修正を余儀なくされますが、その基本理念は今日でも健在です。近年この症候群は基本的な性格が腫瘍であるとして、syndromes という名が neoplasms に変わり MPN となったことはご承知の通りです。

彼の略歴を簡単に記しましょう。1900 年生まれ。1923 年 Harvard Medical School 卒業。Boston City Hospital でインターン、血液検査室を世界で最初に設置した Tufts 大学の Larrbee 教授に師事、その後 Thorndike Memorial Laboratory で、後に悪性貧血の肝臓療法でノーベル賞を受賞する George Minot の指導を受けます。この研究所には W. Castle, T. Ham, A. Ley, J. Harris, R. Shilling などの錚々たる俊才が集まり、かの M.M. Wintrobe をして近代血液学発祥の地と言わしめたところです。1939 年血液研究所を立ち上げ、これは後に New England Medical Center となりますが、この頃になると彼の活発な活動が目立ってきます。

1946 年に国際血液学会を、1957 年にはアメリカ血液学会の創設に主導的役割を果たし、長らくその会長を務めました。さらに 1946 年月刊雑誌「BLOOD」を創刊してその編集長となり、これに次々と魅力的な論文や Editorial を発表しました。当時の BLOOD や British J. Haematology は現在のような大刷ではなく B5 版の薄いものでしたから from cover to cover に読み通すことも可能でした。これらの雑誌に彼の論説を見るのは私の楽しみのひとつでした。

彼の業績としては骨髄増殖症候群をはじめとして、Hodgkin 病に対する化学療法、自己免疫性血液疾患、特に免疫学的血小板減少症、脾臓の機能 (hypersplenism の提唱)、悪性リンパ腫や CLL の病態、PNH と再生不良性貧血の関係、血液疾患におけるステロイドの有用性など多岐にわたって新しいアイデアを提唱し、読者を魅了しました。

その研究の大きな特徴は実験室での仕事ではなく、徹底的な臨床観察の上で新しい理論を構築するというものです。臨床家が基礎医学者と同じようなテーマに取り組んでも仕方がない。臨床の場には基礎医学の人達が絶対に気が付かないテーマがたくさんある。臨床的資料を綿密に検討することが最も重要であると



図 4. William Dameshek (1900~1969)

考えていたのでしょう。彼の業績を見るとこの点が明瞭です。一つの臨床血液学者の典型ともいえるものです。特に疾患の治療に意を用い、また常に患者の立場を尊重し、どんな絶望的な状態になっても最後まで患者を励ますことを怠らなかったようで、その腕前と人柄を慕って全米から患者が集まったといわれます。

もう一つの特徴は「優れた教育者 gifted teacher」であったことです。彼は大変な博識家でしたが、知識をひけらかすことなく、弟子の前でも知らないことは知らないとはっきり言ったといわれます。毎週月曜の朝には先週診た患者の観察から温めたアイディア (意表を突くような論説も多数) を若い研究者達に披露し、これを巡って議論することを楽しんだといわれます。その性格は率直明朗、積極性に富み彼を慕って 20 か国、200 人以上の若い研究者が集まりました。日本からも何人かが彼のもとで学んでおり、私も留学するなら彼のところとひそかに考えておりましたが、実現する前に残念ながら 1969 年 69 歳で世を去ってしまいました。

私の人生で一つの転機となった宿題講演の思い出と共に当時の優れた二人の血液学者について述べました。

どんな人にも一度や二度は必ず大きなチャンスが訪れるものです。それに対して目の前の利害得失に惑わされることなく、真正面から対峙してそのチャンスを生かすことが最も肝心です。それによって新しい世界が開けてくるはずで。

それとどうせ目指すなら、ここで述べた天野重安や Dameshek のような真摯な研究者、臨床家を目指して欲しいものです。現在の若い人たちに期待します。