

バイオメジカルシリーズ

白血病

1976年12月3日



バイオメジカルシリーズ

白血病

伊藤洋平 編



編者紹介

伊藤洋平

医学博士

1947年 京都大学医学部卒業

現在 京都大学医学部微生物学教室主任教授

主要著書

Subviral Carcinogenesis (国際癌ウイルスシンポジウム)

K₂-非情の山 (白水社) ほか

NDG 490 256 P 22 cm



バイオメジカルシリーズ

白血病

昭和49年6月10日 第1版第1刷発行

編者 伊藤洋平

発行者 野間省一

発行所 株式会社 講談社

東京都文京区音羽2-12-21

電話 (03) 945-1111 (大代表)

振替 東京 3930

印刷所 新日本印刷株式会社

製本所 黒柳製本株式会社

落丁本・乱丁本はお取りかえいたします

© Yohei Ito 1974

編集



講談社サイエンティフィック

Printed in Japan

3347-297581-2233 (ks)

執筆者一覧

おお	た	かず	お	
太	田	和	雄	(愛知県がんセンター・内科部長兼研究所化学療法部長)
なか	く	かず	や	
中	久木	和	也	(三重大学医学部病理学教室・助教授)
すぎ	やま	たけ	とし	
杉	山	武	敏	(神戸大学医学部病理学教室・教授)
よこ	ろ	けん	じ	あう
横	路	謙	次郎	(広島大学原爆放射能医学研究所病理学研究部門・教授)
い	とう	たか	あき	
伊	藤	隆	明	(広島大学原爆放射能医学研究所病理研究部門)
つぶ	ら	よし	ひこ	
螺	良	義	彦	(奈良県立医科大学病理学教室・教授)
の	たけ	くに	ひろ	
野	竹	邦	弘	(愛知医科大学細菌学教室・教授)
おお	さと	と	よろう	
大	里	外	誉郎	(北海道大学医学部癌研究施設・教授)
い	とう	よう	へい	
伊	藤	洋	平	(京都大学医学部微生物学教室・教授)
こ	ばやし	ひろし		
小	林	博		(北海道大学医学部癌研究施設病理部門・教授)
ほそ	かわ	ま	あ	
細	川	真	澄男	(北海道大学医学部癌研究施設病理部門)
ご	とう	えい	き	
後	藤田	栄	貴	(北海道大学医学部癌研究施設病理部門)
しも	やま	まさ	のり	
下	山	正	徳	(国立がんセンター・輸血管理室長)
ひら	やま	たけし		
平	山	雄		(国立がんセンター研究所・疫学部長)

(執筆順)

まえがき

もし近い将来に、ヒトのがんのうちでその克服の糸口が見いだされるものがあるとすれば、それはまず白血病からであろう。そのような、いわばなんの科学的な根拠もない、あえて風説といってもよいような思念が、主としてがんウイルスを扱っていた人たちの間に、なぜかひどく確かな響きをもって、拡がっていたことがあった。それから、早くも十年余の歳月が流れさった。その間に、主としてわたくしたち基礎研究者たちは、この問題について、夢と現実との間の、みじめなまでのへだたりを、いやというほど思い知らされた。にもかかわらず、一方で地道な臨床家たちの努力により、少しづつ着実にその断層の溝が埋められていったことは、せめてもの慰めであった。白血病における生存日数の著明な延長などにみられる、化学療法を中心とするこの分野での果成は、しかしながら医師と患者とが文字どおり血と生命をもって購ったものというほかには現わすことばも見当たらない。

こうした背景のもとに、いまこのバイオメジカルシリーズの中で“白血病”がとり上げられた意図の1つも、基礎と臨床のかい離など、ともすれば多極化の避けられないこの研究分野での方法論を、その多様性を生かしたままで、一貫したコンセプトの中でまとめることによって、今後この分野に加わる若い研究者たちの道標にすることができれば、ということにあった。少なくとも、編者をひきうけたわたくしの受けとめ方は、そうであった。必ずしも専門分野でないことを承知のうえで、あえて本書の編集をお引き受けしたのも、こうした考え方に、ただ一途に共鳴したからにすぎなかったのだが、編者としての不適格さはいかんともしがたく、この計画がすすむにつれて、身の繁忙も手伝って、少なからぬ迷惑と不都合を、周囲に波及させることになってしまった。これはまた別の意味あいから、分不相応な役がらの世話人として、第6回国際比較白血病学会を日本で開く日が近づくにつれ、こうした不義理は、われながらも許しがたいと思われるほど、目にあまるものと

なった。にもかかわらず、それを暖かくおらかな心をもってお許し下さった分担執筆者の先生方、そしてまた、限りない寛容をもって編集の実務を担当して下さった講談社サイエンティフィックの高畠氏はじめスタッフの方々、これらのご厚情に支えられて、ここに本書の誕生をみる事ができた。しかも、こうして完成してみると、ここに収められた各篇は、いずれも粒よりの力作ぞろいで、小冊子ながら、まことにユエークな仕上がりとなった。不つつかな編者としては、ただ感謝あるのみである。そして、新進気鋭の研究者たちの手によって、わが国の白血病をめぐる諸問題の研究が、さらに大いなる発展をとげるために、本書がいささかなりとも寄与するところがあればと、関係者ともども心から願うものである。

1974年4月

編 者

目次

まえがき iii

I 編 序 論

1 白血病とはどんな病気か	太田 和 雄	1
1.1 白血病の定義および分類		1
1.2 白血病の疫学		3
1.3 白血病の遺伝		4
A. 先天性疾患者と白血病		4
B. 家族性白血病		5
C. 双生児白血病		6
1.4 白血病の細胞病理		6
A. 白血病の染色体異常		6
B. 白血球のアルカリホスファターゼ活性		7
C. 白血病細胞の増殖動態		7
1.5 白血病の臨床		11
A. 白血病の症状		11
B. 前白血病状態		12
C. 白血病の血液所見		12
D. 白血病の治療および予後		13

II 編 白血病モデル動物

2 マウス白血病の概念と分類	中久木和也	17
2.1 マウス白血病の概念		17

2.2	マウス白血病の肉眼像および組織所見	18
A.	悪性リンパ腫	18
B.	骨髄性白血病	24
C.	形質細胞腫および肥満細胞腫	25
2.3	マウス白血病発生の宿主因子	26
A.	性腺ホルモン	26
B.	副腎皮質ホルモン	27
C.	下垂体ホルモン	28
D.	甲状腺ホルモン	29
3	白血病の実験に繁用されるマウスの系統, その特性と飼育法	
	中久木和也	31
3.1	近交系およびクローズド・コロニー	31
3.2	代表的なマウスの系統とその特性	34
A.	AKR (AK, H-2 ^{kk})	34
B.	SL	36
C.	SJL (H-2 ^{bb})	37
D.	C58 (H-2 ^{kk})	38
E.	DBA/2 (D ₂ , H-2 ^{dd})	38
F.	C57BL (B, H-2 ^{bb})	39
G.	NZB (H-2 ^{dd})	39
H.	C3H (C3, H-2 ^{kk})	39
I.	RF (H-2 ^{kk})	40
J.	T ₆ (CBA・T6T6, H-2 ^{kk} ?)	40
K.	BALB/c (C, H-2 ^{dd})	41
L.	A (H-2 ^{as})	41
M.	Swiss	43
N.	ICR (JCL®-ICR)	43
3.3	一代雑種およびその白血病実験への応用	43
A.	移植の法則	45
B.	移植の法則を応用した実験例	45
C.	胸腺摘出の影響	46
4	化学発がん剤と白血病	杉山武敏 51
4.1	動物の一般的扱い方, 白血病検査法	51
A.	繁殖と離乳	51

B. 動物の番号付け	53
C. 体重測定	53
D. 薬剤投与法	53
E. 採血法	56
F. 血液学的検索法	57
G. 触診による白血病の診断	60
H. 肝, 脾生検による白血病の診断, 経過の追求	60
I. 染色体検索法	61
J. 腫瘍の移植法	63
4.2 ラット白血病の誘発法	64
A. メチルコラントレンによる実験白血病	64
B. アセチルアミノフルオレン (2-AAF) および類似物質	64
C. 7,12-ジメチルベンツアントラセン (7,12-DMBA) およびその誘導体による方法	65
D. ニトロソブチルウレア (NBU)	66
E. その他の化学物質	67
5 放射線と白血病	69
横路謙次郎 伊藤隆明	
5.1 ヒトにおける放射線誘発白血病	70
A. 特定人口集団における症例	70
B. 照射条件による病型および潜伏期の差	76
5.2 実験動物における放射線誘発白血病	77
A. マウスにおける放射線誘発白血病	77
B. その他の動物における放射線誘発白血病	87
5.3 放射線誘発白血病の発生機構	88
A. 発生機構のモデルとしての胸腺リンパ腫	88
B. ラットを用いた実験	90
5.4 今後の研究の動向	92
6 マウス白血病ウイルスの動物実験	100
螺良義彦	
6.1 マウス白血病研究の進展	100
6.2 マウス白血病研究の意義と問題点	101
A. 比較ウイルス学的意義	101
B. マウス白血病ウイルスの種類	103
C. マウスのウイルス性白血病の病型	104
D. 白血病ウイルスとマウスの系統	104

目 次

E. マウスの感染と向性の問題	105
F. ウイルスゲノムの存在	107
6.3 マウス白血病ウイルスの研究手技	108
A. 白血病ウイルスの抽出法	108
B. 新生児接種法	109
C. 発症の確認	111
D. 白血病ウイルスの定量	112

Ⅲ 編 培養白血病細胞

7 マウス白血病細胞の培養	野竹 邦 弘	121
7.1 マウス白血病細胞培養の意義		121
7.2 培養細胞株の確立方法		122
A. 各種白血病細胞の培養		123
B. 細胞処理法と培養液作製法		129
7.3 細胞株の確立と維持		137
A. 培養細胞株の維持		138
B. 微生物汚染とその対策		138
7.4 培養白血病化細胞の特性		140
A. 白血病化の過程にある細胞の特性		140
B. 特異抗原とその分析法		141
7.5 培養細胞の応用例—ウイルス感染価測定法		144
A. マウス胎児細胞培養 (MEC) の使用		144
B. 感染の証明と感染価促進因子		144
C. 応用例の将来の展望		147
8 試験管内培養白血病細胞系の樹立, 維持とその研究法		
—ヒト白血病由来培養細胞系—	大里外 誉 郎 伊 藤 洋 平	155
8.1 ヒト白血病細胞培養のはじまり		155
8.2 ヒト白血病細胞培養の目的		156
8.3 ヒト白血病細胞培養の実際		157
A. 培養器具		157
B. 培養液		158
C. 培養材料		159
D. 培養法		160
E. 培養を左右する因子		163

8.4 ヒト白血病細胞の培養と人がんウイルス	164
A. EB ウイルス	165
B. C型ウイルス	166

Ⅳ 編 実験的白血病による研究例

9 マウス白血病研究の実際	中久木和也	169
9.1 マウスの観察と白血病の発見		169
9.2 各種実験手技の紹介		172
A. 手術		172
B. マーカー染色体		177
C. 細胞障害試験による θ 抗原の検出法		179
D. 抗リンパ細胞血清作製法		180
10 免疫療法へのアプローチ	小林 博 細川真澄男 後藤田栄貴	182
10.1 白血病と免疫		182
A. 白血病の成因と免疫		182
B. 白血病宿主の免疫		183
10.2 免疫療法への問題点		184
A. 特異的活動免疫		184
B. 受動免疫		185
C. 非特異的活動免疫		186
D. 免疫化学療法		187
E. 免疫療法のモデル		188

Ⅴ 編 新薬開発と実験白血病

11 実験白血病のがん化学療法への応用	下山正徳	195
11.1 実験化学療法の展開		196
A. 抗がん剤開発に関する歴史的展開		196
B. 細胞増殖機構および抗がん剤の殺細胞作用との 関連からのがん化学療法		199
C. 抗がん剤の投与量の設問		206
11.2 実験白血病を用いた実験化学療法の術式		210

目 次

A. 新抗がん剤のスクリーニング法 —特にアメリカ DR & D で行なわれている術式—	210
B. 脾コロニー検定法	215
C. AKR マウスの自然発生白血病を利用 した化学療法実験モデル	220
D. その他の動物実験とその他の注意事項	223
E. 培養細胞を用いた実験化学療法	223
11.3 今後の研究方向	228

VI 編 疫学における白血病モデル

12 白血病の疫学	平 山 雄	231
12.1 白血病の疫学の重要性		231
12.2 記述疫学		231
A. 年次変化		236
B. 年齢別分布		237
C. 地域別比較		238
D. 職業別観察		239
12.3 分析疫学		240
A. 出生前 X 線暴露		241
B. 出生後 X 線暴露		247
C. 小児白血病に及ぼす遺伝負荷, 出生前ならびに 出生後の X 線暴露の影響		251
12.4 白血病疫学の展望		254

1

白血病とはどんな病気か

1.1 白血病の定義および分類

白血病とは白血球の腫瘍性増殖をきたす疾患である。したがってヒトの白血球の分類から顆粒球系における増殖を顆粒球性白血病または骨髄性白血病と呼び、リンパ球系における増殖をリンパ性白血病と呼ぶ。このほかに単球に対し単球性白血病、形質細胞に対して形質細胞性白血病という名称が与えられている。

さらに、白血病を大別して急性白血病と慢性白血病とに分ける。この名称は単なる臨床症状の急性経過、慢性経過をいうのではなく、その構成する白血病細胞の質的差異によって分けられる。この分類はいわば悪性腫瘍と良性腫瘍との違いに似ている。しかし慢性白血病は一般固形腫瘍における良性腫瘍ほど臨床的に良性ではなく、予後は不良で、どちらかという悪性腫瘍に近い。

白血病細胞の質的差異とは、顆粒球性白血病を例にとると、慢性白血病では顆粒球系幼若細胞から成熟球に至るまでのおのおの成熟段階の細胞が増加しているのに対し、急性白血病においては、最も幼若な細胞の増殖、または核と細胞質の病的な成熟分離をきたした幼若細胞の増殖が起こっている。たとえば核質は未熟であり、細胞質も幼若であるのに顆粒が現われたり、核

1. 白血病とはどんな病気か

の変型の起こった異形細胞が出現する。これらを骨髓芽球性白血病 (myeloblastic leukemia) に対して傍骨髓芽球白血病 (paramyeloblastic leukemia) と呼んでいる。

リンパ性白血病においても白血病細胞は一見同じように見えるが、リンパ芽球の増殖しているものを急性リンパ性白血病、成熟リンパ球からなるものを慢性リンパ性白血病と呼ぶ。

単球性白血病においても同様であるが、一般に単球性白血病とは急性単球性白血病を指し、慢性単球性白血病はほとんど見られないか、あってもきわめて特殊なものである。単球の起源は骨髓系に属しているが、単球性白血病の独立性を認めなかった時代もあり、“いわゆる”単球性白血病と呼んだこともある。また単球性白血病ではしばしば骨髓芽球の増殖も同時に起こっていることがあり、主として米国では acute myelo-monocytic leukemia という名称で呼ばれることがある。

同様のことは形質性白血病についてもいえる。この形の白血病は急性と慢性とはっきり分けることはできず、本質的には急性白血病にはいるものであるが、むしろこれは多発性骨髓腫 (形質細胞腫) が白血病性増殖を示した場合に与えられる名称である。

白血病とは呼ばれるものはそのほかに、白血球ではないが赤血球の幼若細胞の赤芽球が腫瘍性増殖をきたした場合に、顆粒系細胞の増殖も伴っていることが多く、これに対して赤白血病 (erythroleukemia) と呼ぶ。これも急性と慢性に区別することもあるが、多くの場合、急性白血病に属するものである。これは骨髓系に属する二系統にまたがる腫瘍性増殖である。赤白血病の経過中しばしば急性骨髄性白血病に変わる。

また、これも白血球ではないが血小板の幼若細胞である骨髓巨核球の腫瘍性増殖をきたした場合を、骨髓巨核球性白血病と呼んでいる。きわめてまれな症例である。骨髓系の3系統、すなわち顆粒球、赤芽球、骨髓巨核球が同時に白血病性変化をきたしたものを混合白血病と呼んでいる。これは非常に珍しいもので、急性白血病の性格をもつものである。これら3系統は骨髓系に属するもので、リンパ系は発生学的には別の系統であり、顆粒球系とリンパ球系と2系統に、同時に白血病が起こっているということはない。

1.2 白血病の疫学

白血病は肺がん、膵がん、前立腺がん、膀胱がん、卵巣がんなどととも近年非常にふえた悪性腫瘍の1つとして注目されてきた。しかしひと口に白血病といっても、前述したように白血病の中には種々のものが包含されていて、日本人の白血病の特徴はどうであって、最近ではその傾向は内容的にどうなっているのかを簡単に記述する。詳細は12章に述べられるところであり、また著者の別の論文¹⁾を参照されたい。日本の白血病の発生率(死亡率でみて)は、欧米に比べて低いのであるが、急性白血病に関しては、日本と欧米諸国とそれほど大きな差はない。しかし慢性白血病では著明な差がみられる。慢性骨髄性白血病でも2倍から5倍欧米が高いが、特に慢性リンパ性白血病は欧米では日本の40倍から90倍という大きな違いがみられる。これが全体の白血病死亡率に影響して、2倍から3倍の差となっている。

次に年令別に白血病の各病型別死亡率を、代表的なイギリスの統計と比較してみると、日本では急性白血病のうちでも急性骨髄性白血病の占める割合が非常に多くて、特に欧米諸国に多い小児の急性リンパ球白血病が著しく少ない。それと同時に老年期の慢性リンパ性白血病が非常に少ない。イギリスで45才以上の白血病の過半数を占める慢性リンパ性白血病は、日本ではきわめてわずかである。そして慢性リンパ性白血病は全白血病のわずか3%程度である。この老年期の慢性リンパ性白血病の少ないことが、日本人の白血病の特徴であり、またこれは東洋諸国に共通する現象であり、東洋人の人種の特徴である。このことはリンパ組織の悪性腫瘍である悪性リンパ腫の分類中で、アメリカに多いリンパ肉腫が日本で非常に少ないことと共通する事実である。これらの知見から、日本人はリンパ系細胞の腫瘍化(白血病化)に対して強いのではないかと考えられる。

近年、生活環境の西欧化につれて、糖尿病、痛風、心臓疾患の増加とともに、肺がん、膵がんなど悪性腫瘍もまた増加してきて、欧米の特徴に近づいてきている。もし日本人の白血病も欧米の様相に近づいていくとすると、慢性リンパ性白血病がふえてきてもよいように思われる。しかし、注意して

1. 白血病とはどんな病気か

てはいるが、近年老年層人口がふえてきたにもかかわらず、まだ慢性リンパ性白血病がふえてきたようには思われない。

一方、確かにこの20年の間に日本の白血病発生率は約2倍に増加した。しかし、その内容を検討してみると、慢性白血病の発生率はほとんど変化がない。ふえたのは急性白血病が増加したのである。ここに同じ白血病という名称で呼ばれる疾患のうちで、急性白血病と慢性白血病とでは病因が違うのではないか、という考え方が生じてくる。

1.3 白血病の遺伝

ヒトの白血病の発生における遺伝要因の関与について述べる。これは白血病をいわゆる遺伝疾患として考えるのではなく、白血病発生における外因と考られるウィルス、放射線、化学物質などなんらかの原因が内因としての特定の遺伝子型、あるいは染色体異常、免疫異常など遺伝的な関係のある諸因子と関連して、白血病が発生すると考えるものである。詳細は栗田²⁾の論文を参照されたい。

A. 先天性疾患者と白血病

各種の染色体異常、あるいは免疫不全を示す先天性疾患に白血病発生率が高い事実が報告されている。

(1) 染色体異常を伴う先天性疾患と白血病

a) **Down 症候群** Down 症候群の染色体異常には種々なものが認められているが、標準型で大部分を占めるものはG₁トリソミーである。Down 症候群では白血病の発生が20倍も高いとされている。しかし、Down 症候群においても、白血病発生率は地域によって異なることが認められており、遺伝要因に対する環境要因の関与が考えられている。

b) **Fanconi 再生不良性貧血** まれな家族発生を示し、各種の奇型を伴い、染色体に種々多様な異常が認められる先天性再生不良性貧血であるが、これに白血病の発生することがしばしば認められる。

c) **Bloom 症候群** 発育障害、日光過敏症、顔面の毛細血管拡張性紅

1.3 白血病の遺伝

斑を主徴とし、各種の奇型を伴い、常染色体劣性遺伝と考えられる Bloom 症候群に白血病発生が認められている。

(2) 原発免疫不全症候群と白血病

a) 先天性無 γ -グロブリン血症 [congenital agammaglobulinemia (Bruton 病)] 伴性(X 連鎖)劣性遺伝で、幼児期からの反復する感染症を主徴とするもので、急性リンパ性白血病、あるいは悪性リンパ腫が発生することが報告されている。

b) 粒球減少、出血性湿疹、易感染を主徴とする免疫不全症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome) 血清 IgM の減少、末梢リンパ球の減少が認められ、伴性(X 連鎖)劣性遺伝と考えられるが、白血病や悪性リンパ腫の発生が高率である。

c) 運動失調性血管拡張症 (ataxia-teleangiectasia, Mrs. Louis Bar's syndrome) 小脳性失調症、毛細血管拡張症、易感染性を主徴とし、IgA が減少し、常染色体性劣性遺伝であり、リンパ細網系腫瘍を伴うことが認められている。

d) 原発性後天性無および低ガンマグロブリン血症 (primary, acquired a-or hypo-gammaglobulinemia) 遺伝性については明らかではないが、一学令期以後に発症し、家族発生が認められ、リンパ細網系腫瘍を伴うことが報告されている。

B. 家族性白血病

家族性白血病は1家系内に2例、あるいはそれ以上の白血病が発生し、これが単なる偶然にすぎないか、また特定の環境要因か、遺伝要因によるものか論議されてきた。

白血病およびリンパ腫の患者の家族には白血病やリンパ腫の発生が2.5倍も高いといわれており、ことに慢性リンパ性白血病では、がんを合併する例が多く³⁾、また白血病の家族発生例が多いこと⁴⁾も認められている。また小児の白血病の同胞は対照に比し4倍の白血病発生率を示し、白血病の発生がまれな劣性遺伝子によって影響されるであろうともいわれている⁵⁾。栗田²⁾はわが国における家族性白血病を収集し、戸籍簿による詳細な家系調査を行