

退官記念講演

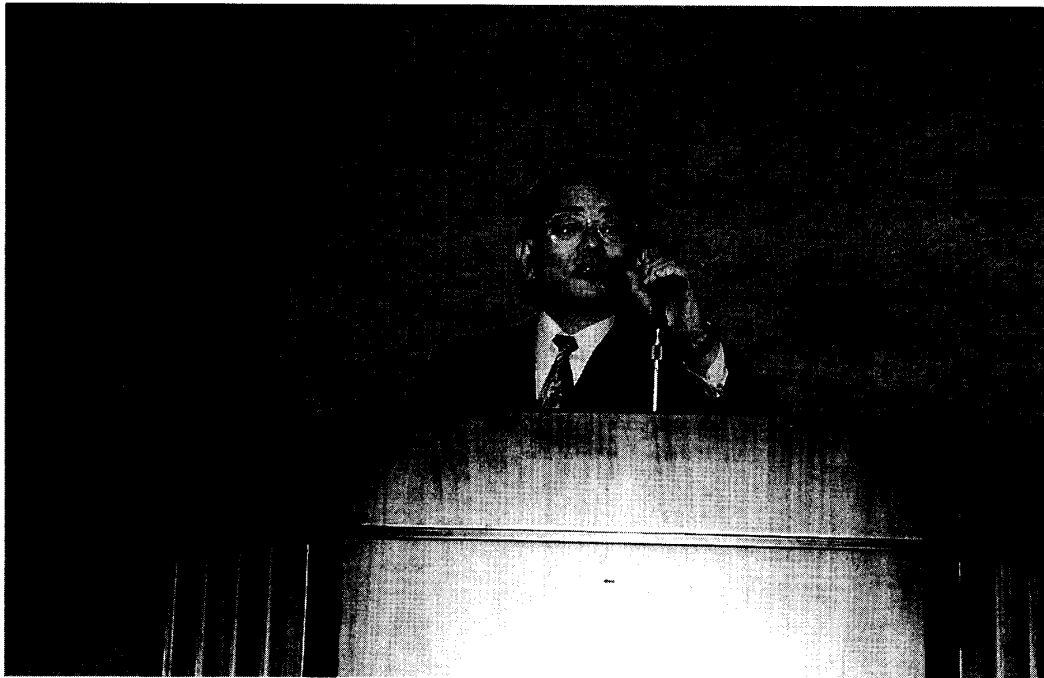
「患者さんからのメッセージ」

鎌 田 七 男

広島大学原爆放射能医学研究所分子生物研究部門 分子細胞遺伝研究分野教授

平成12年3月2日

(於：広島大学医学部第5講義室)



### 鎌田 七男 教授 略歴

生年月日：昭和12年3月20日

学歴：昭和36年3月 広島大学医学部医学科卒業

学位：昭和45年7月30日 医学博士授与

#### 職歴：

昭和37年4月	広島大学原爆放射能医学研究所臨床第一（内科）部門副手
昭和37年5月	同上 助手
昭和42年12月～44年7月	アメリカ合衆国カリフォルニア大学サンフランシスコメディカルセンター 臨床病理部門へ留学
昭和46年3月	広島大学医学部附属病院 講師
昭和51年8月	広島大学原爆放射能医学研究所 助教授
昭和58年9月	京都大学原爆放射能生物研究センター 核酸修復研究部門（客員）助教授（併任）
昭和60年11月	広島大学原爆放射能医学研究所 血液学研究部門（現：分子細胞遺伝研究分野）教授
平成9年4月～11年3月	広島大学原爆放射能医学研究所 所長

#### 学会及び社会における活動等：

昭和50年～	日本血液学会 評議員
昭和51年～	日本内科学会 評議員
昭和56年～	日本網内系学会 評議員
昭和56年～	日本人類遺伝学会 評議員
平成3年～	日本放射線影響学会 編集委員
平成8年～	日本癌学会 評議員
平成8年～	日本臨床血液学会 幹事

平成8年～	(財)日本血液学会 理事
平成4年～10年	学生生活研究セミナー中国四国地区実行委員
平成7年～	日本染色体遺伝子検査学会マスター試験委員
平成8年～11年	放射線被爆者医療国際協力推進協議会 (HICARE) 会長
平成8年～	原子爆弾被爆者医療審議会委員 (厚生省)
平成12年～	健康調査検討委員会委員 (科学技術庁)

## 賞 罰：

昭和57年11月	広島医学会賞
昭和61年11月	日本医師会医学研究助成賞
平成9年10月	ベンカトラマン分子生物学賞 (マドラス大学)
平成11年11月	中国文化賞

早川先生有り難うございました。

今のご紹介の中にありましたように、私は昭和37年から38年間、この広島大学でずっとどこへも離れることなく居させていただきました。それに、更に話を戻しますと、私は30年に広島大学へ入っておりますので、合計しますと、44年間広島大学にお世話になったと云うことで大変有り難く思っております。その間、多くの恩師の先生方に教えを請い、また、先輩の方々にご指導頂いたり、ご援助頂きまして本当に有り難うございました。

私は23年間臨床、特に白血病の患者さんの治療をして参りまして、その後15年間その白血病の基礎研究をやってきました。その間、日夜苦勞を共にした同僚、それから後輩の先生方に対して心からお礼を申し上げたいと思います。そして、もう一つ忘れてならないのは患者さんのことでありまして、患者さんからは大変たくさんのごことを教わりました。今日のテーマは「患者さんからのメッセージ」ということで、患者さんと長い間行って来た研究とその結びつきと云うものについてお話して、この講演会の勤めを果たしたいと考えております。

表1には患者さんから教わったことと、それから発展して自分の研究に結びついた内容を記載しております。1番目には患者さんの既往歴をしっかり尋ねることから、ある特殊な白血病型の存在に気付き、証明したこと。2番目には近距離被爆者にとっても痛い骨髓穿刺検査を誠心誠意をもって協力をお願いし、その結果、被爆者の骨髓細胞には、異常なクローンの交替現象があることを証明したこと、3番目には患者さんと雑談中に、学徒動員で同級生が同じ場所で被爆したことを話してくれて、それが半致死線量の推定にまでこぎつけたこと。また、この同級生に乳癌が多いこともわかり、被爆年齢が若い程乳癌リスクが高いことが解ってきたこと。最後には500m以内被爆生存者35名の中に2人の髄膜腫が見出されましたが2例目の人は以前から頭痛(本人は持病と話していた)があることを訴えていたのに、私が訴えを過小評価してとりあげず、病気の発見がおくれた苦い経験のあること、などについてそれぞれお話を進めたいと考えております。

表1 患者さんから教わったこと—研究への結びつき

- 
1. 患者さんの既往歴をしっかり尋ねること。  
8 ; 21転座白血病の発見
  2. 「誠心誠意」をもって協力依頼をすること。  
異常クローンの交替現象の証明
  3. 患者さんとの雑談の中にヒントがある。  
ヒトの半致死線量の推定/乳癌の多発
  4. 患者さんの訴えを過小評価しないこと。  
髄膜腫増加の証明
-

## 1. 患者さんの既往歴をしっかりと尋ねること

急性白血病では、ほぼ同じ形態をした幼若細胞が90%以上を占めることが普通ですが、昭和38年秋に入院してきた男性患者では幼若細胞が30-40%しかなく、一部には明らかに病的細胞が後骨髄球や好中球にまで成熟していると思われる所見がありました。先輩達は「急性骨髄性白血病」だと言われましたが、私は納得がゆかなかったのでカルテの診断名には、こっそりと「亜急性骨髄性白血病」という病名を書いて、普通の白血病と少し違うという意味を持たせておきました。それから4年間に15名の同様な患者が来ましたが、この頃には染色体検査も軌道にのっていて、C群とG群染色体がおかしい患者達だということもわかりかけておりました。一方、朝長教授は昭和38, 39年と好中球アルカリフォスファターゼ(N-AP)の染色法を、いかに創りだすか苦心しておられ、あらゆる患者さんの末梢血を染色し、試しておられました。ところが、私が、普通の白血病と異なることから「亜急性骨髄性白血病」と言って来た患者さんはN-AP値が非常に低いことがわかりました。また、患者さんの既往歴の中に、妊娠七ヶ月目に白血病を指摘されたり(通常は急性白血病では、当時は、分娩は不可能)、胃癌手術後に白血球数が正常になかなかもどらないので診てくれないかと日赤病院から依頼され、検査したら白血病だったとか、耳鳴りが3ヶ月前から続いていて、結果的には白血病細胞が塊りをつくっていたことがわかりました(後にこの型の白血病は腫瘍を作りやすく、K-RAS 遺伝子突然変異を伴うことがわかりました)。また、他の患者さんでは我々の所に来る前に虫垂炎手術を受けていることもわかりました。このように既往歴の中にも通常の白血病と異なることがわかって来ました。それで1968年に「好中球 AP 低値を示す急性白血病」としてランセットに発表すると共に、1970年日本血液学会で、上記のように既往歴、染色体、好中球 AP などで、特異な病態、とくに白血病細胞が分化を示す白血病として発表しました。が、座長の先生から一言「急性白血病は分化しないということが特徴なんだよ、君。」と言われ、がっかりしたことを憶い出します。ところが、1970年には Caspersson らが染色体に縞模様(分染法)を出す技術を考案し、1973年には Rowley が、私の言っていたC群G群の転座は実は8番と21番、すなはち8;21転座であることを分染法で証明しました。1984年には、形態(FAB分類M2)と8;21転座が1対1の関係にあることが国際学会で認められました。8;21転座白血病は分化するので細胞株を作り出すことは非常に難しかったのですが1991年に株化に成功し、名前を大学の所在地霞町をとって Kasumi-1 と名付けました。発表後すぐに分株の依頼があり、現在までに世界中の132の研究所や病院の依頼に応じて配布し、臨床検査(陽性対照)や遺伝子研究で用いられております。1993年には21番染色体の転座遺伝子の同定やその機能解析に国立がん研究所の大木先生などと共同研究を行っております。

このように既往歴の重要性は、熊本大学の高月教授が京都に居られる時に、成人T細胞性白血病でも同様のことを経験されておられます。すなわち、高月先生はこれまでにない白血病に遭遇するうちに、それがT細胞性であることをつきとめました。1975年頃の話です。そして、T細胞性白血病の患者さんに出身地を尋ねると「鹿児島」ということだったそうです。同じように別の患者さんに尋ねたら「長崎 五島」の人だったそうです。これから先生は日本の南国出身者に多い病気との印象をもち、大々的に検討し、形態的に特徴をもち、ビールスがその病因に関与し、ビールスは母親から垂直感染し、40-50才頃に発病して来る、日本とカリビア海地域にしかみられない珍しい病気を見出すきっかけとなりました。既往歴聴取の重要性がわかります。

## 2. 誠心誠意をもって協力依頼すること

今では、皆さんは被爆者の末梢血リンパ球の染色体に異常があることはもうご存知だと思いますが、当時、骨髄細胞にも染色体異常があるかどうか不明でした。昭和41年までに30例の被爆者の骨髄細胞を調べて異常がなかったものですから、広島医学会でもそのように学会報告しました。昭和44年にアメリカ留学から帰って一人の被爆者の骨髄細胞を検討しましたところ染色体異常がみつかったのです。さらにもう一人の方からも異常が出ました。それで前の30例の被爆距離をよく見てみると、一番近い距離の人が1.1 kmで、あとは1.5 km 付近の被爆者でした。“被爆者だ、被爆者だ”と言っておっても対象が全然違っていった訳です。骨髄細胞の染色体異常がみつかったのは550 m 被曝と700 m 被曝の方でした。この経験から私は大きなことを学びました。すなわち、「原爆被爆者研究は1 km 以内の高線量被爆者を対象にしないと真の放射線影響を研究することにはならない」ということです。それ以来、ずっとこの考えに基づいて研究してきました。図1はそのきっかけとなった被爆者の12年間の染色体検査の結果です。1968年の骨髄に初めて異常が見られましたので、その2年後の1970年、1974年などと7年のうちに4回の骨髄穿刺をさせて頂きました。誠心誠意お願いして実現したものです。その結果、染色体異常を示す細胞の比率は多少変動しておりますが、おどろいたことに同じ異常をもつ細胞群(クローン)が出現して

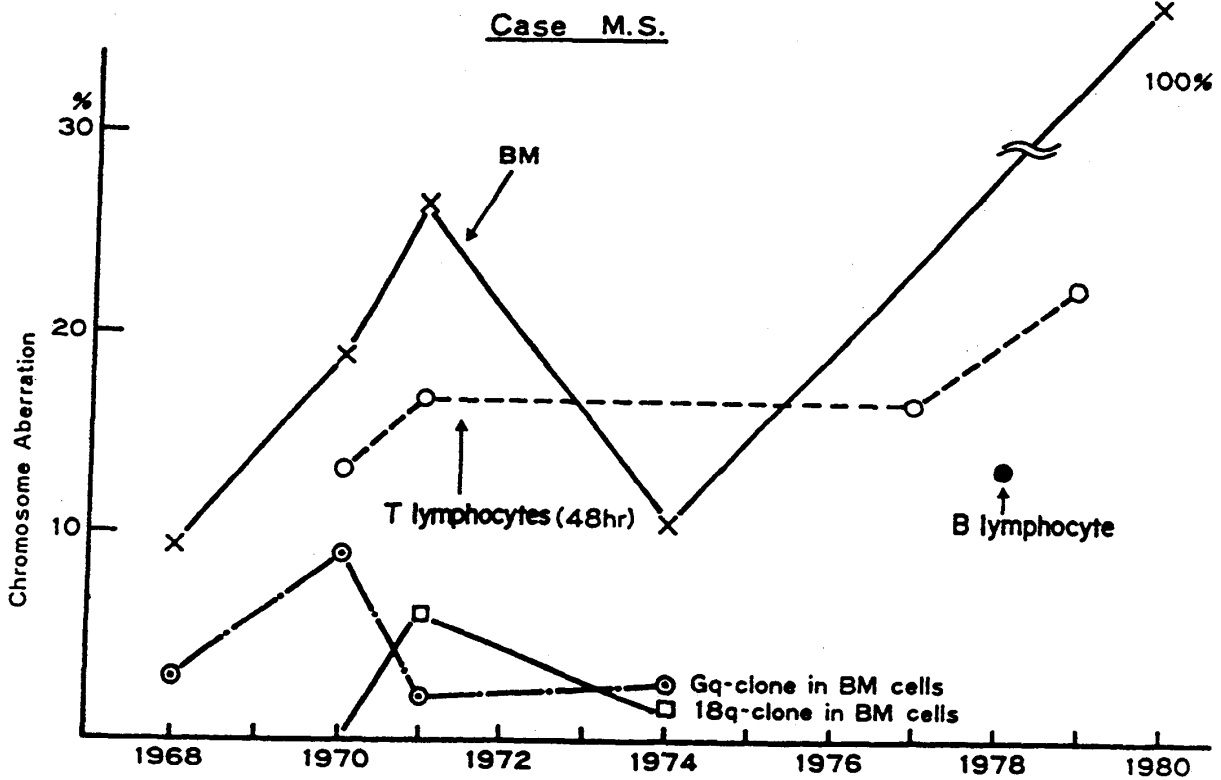


図1 37才時被爆者（推定線量 2.7 Sv）の骨髓（BM），Tリンパ球，Bリンパ球の染色体異常率の経緯（◎，□，×，は骨髓細胞，○，●は末梢血細胞）。

WBC [ $\times 10^9/\text{liter}$ ]

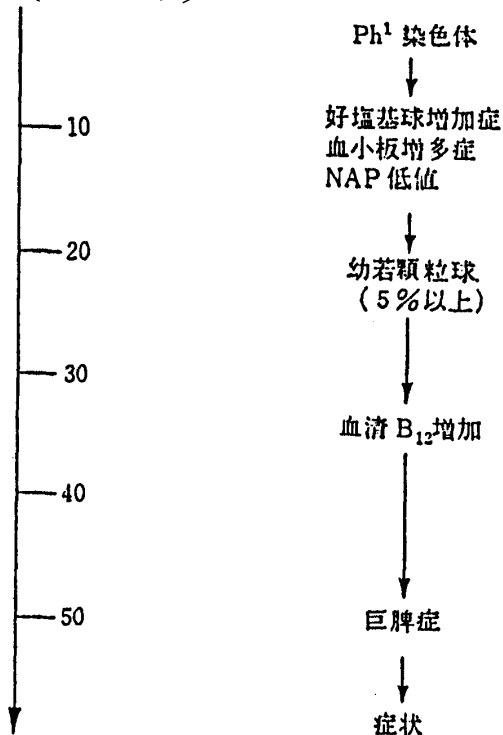


図2 慢性骨髄性白血病の各種特徴的所見の出現順序と末梢血白血球数との関連。

いており、その異常クローンが年を経ると交代していることもわかってきました。このように4-5年にわたる骨髓検査を他の3名の方にもお願いして検討したところ、このような異常クローンがあったり、白血病を発生する前に異常クローンの交代があることがわかってきました。この図の方は毎年原爆検診で血液検査をされておられましたが1980年に慢性の骨髄性白血病になりました。血液像を振り返ってみますと、3年前から好塩基球が4%と普通では考えられないくらい増加がみられ、部分的ながらこの白血病の特長を示しておりました。それで、原爆被爆者の中から、この型の白血病になった24名の方の一般検診のデータを振り返って解析しましたところ、白血病と診断されるかなり前より若い細胞が出現していたり、好塩基球増多の見られることがわかりました。そういうことで、慢性骨髄性白血病が発症してくる前には、いろんな兆候が、ある順序で出現してくるのではないかと考えて解析しました。図2は白血球数をスケールとして、どのような兆候がどのような順番で、どれ位の白血球数で出てくるかを示したものです。好塩基球の増加は白血球数が1万以下という早い時期から出現します。次に白血球数1万~1.2万頃に血小板数の増加がみられ

るようになり、好中球 AP 値の低下も1.5万以下ですでにみられます。幼若顆粒球の末梢血への出現（5%以上）は白血球数2万位でみられますし、血清ビタミンB<sub>12</sub>の増加は約3万位からみられるようになります。脾臓の腫大は白血球数5万前後でみられるようになり、10万位でないと疲れ、膨満感などの自覚症状は出現しません。長期間にわたる原爆被爆者の検診結果をもとに、このような白血病所見の出現順序を報告したのは1976年の国際学会で、論文は1978年でしたが、この論文の内容は血液専門書“Clinical Hematology”ウイントロブ著に1983年から記載され、9版の今日でも、ほぼ1頁程の紙面を割いて紹介されております。

### 3. 患者さんとの雑談の中にヒントがある

先程お話した550 m被爆者で、骨髓細胞の染色体異常が見つかった人ですが、この被爆者さんとあれこれと話をしていて、自分達は学徒動員として当時の中央電報電話局（現 袋町NTT）に使役に行っていたということでした。その話を聞いた時私は「これはっ」と思いました。同じ年齢の人達が原爆を受けてどのようになったかの集団としてのしっかりした調査がなかったので、すぐ、今の進徳高等学校の事務長さんを訪ねて、当時の1年生、2年生の在籍簿を探してもらいました。あったんです。それに昭和21年5月時点で「罹災状況調」がなされており、その記録もありました。一方、学徒動員を受けていた中央電報電話局（通信省）の記録「広島原爆誌」も入手できましたので、学生を出した方と受けとった方の両方をはっきりさせた上で調査にかかりました。すると、この患者さんが言われたように、170人の学生が中央電報局に使役に行っていて、8月6日（月曜日）には60人の人が朝出勤していることがわかりました（当時3交代制にしていた）。そのうちの30名が昭和21年5月迄に死亡しており、30名が生き残っていることが判明しました。それで生き残った方々の現在の氏名（姓）を調査し、どれ位の被曝線量であったかを調べるために染色体検査をさせて頂きました。末梢血のTリンパ球の染色体異常率から推定するとDS 86線量で3.5から4 Gyに相当することがわかりました。このことは、60人中30人が、すなわち50%の人が死亡する線量（LD 50）は3.5-4 Gyではないかということになります。マウスのLD 50は7 Gyといわれていますが、ヒトのLD 50はまだ解っていなかったもので、我々が発表した論文の内容が、一つの所見であるとして国連科学委員会（IAEA）の報告書に記述されています。

この研究にはおまけがありまして、この30人の学徒動員を追跡調査している中で6人の方が乳癌になっていることがわかりました。非常に高率の発癌ですので統計的にしっかりした解析をしないといけないと考え、放射線影響研究所から当時15-19才で2 km以遠の被爆者数とその中の乳癌症例数をコントロールとして頂戴し、我々の28人の乳癌発生率を検討しましたところ、コントロールでは1000人あたり0.5人に対してこのグループでは11.9と約23倍の乳癌が発生していることが解りました。この結果は被曝当時15才という思春期だったことが、非常に高い発癌率を示すことになったのではないかと考えました。その後10年経って、放影研が当時10才以下の人でも発癌率が高いということを報告しましたが、いづれにしても、われわれの所見は若い時の被曝が乳癌率を高めると言う考えの前駆的役割を示したことは間違いありません。

### 4. 患者さんの訴えを過小評価しないこと

昭和40年から45年にかけて、原医研疫学部門の志水清教授、湯崎先生が中心になって、NHK、広島市役所と共同で500 m以内での生存者探しを行いました。生存者は居ないのではないかと危惧していたのですが、実際には日本銀行、芸備銀行、富国生命ビル、電車の中などで合計78名の方が奇跡的に生存していることがわかりました。それで昭和47年より私がこれらの方々の健康管理を担当することになり今日に至っております。これまでに、この方々からいろんなことを勉強させて頂きました。15年前から、健康診断に来られたり、私が横浜、岐阜、兵庫などの地の方を訪問した際に、顔写真を撮らせて頂くことにしました。そして年代順に同じ人の顔写真を並べてみますと、スライドのようにそれぞれの方の変化してゆくのが良く解ります。また、その折々の私の記憶を薄くしないという意味でも大変良い方法だと考えております。

ところで、1993年には、この78名のうち38名が種々の病気で亡くなっており、生存されていた40名の中の一人の方が“頭が痛い”と言われたのでCTで調べたところ髄膜腫が見つかりました。ところが、他の被爆者さんの中で「私は頭痛持ちで、いつもノーシンをのんでいる。」という方がおられまして、「ハタッ」と思いつき、もしや髄膜腫ではないかと調べてもらったら、同じように髄膜腫が見つかりました。それで、40名の中に2人の髄膜腫がでるのは偶然ではないだろうということで、広島市内の主な病院の脳外科、病理医の協力を得まして、669名の髄膜腫手術例を集めまして、被曝歴の有無、被曝歴のある方については被曝距離、被曝線量、病理組織型などを検討しました。すると、1 km以内の被爆者は1 km-2 km群、2 km以遠群、非被爆者群などに比べて明らかに

高率に髄膜腫発症がみられ、さらに、この傾向は1975年からすでに始まっていることも解り、ランセット・レターで発表しました。最近また1名髄膜腫がでました。このことから解りますように患者さんの訴えを“持病”などと過小評価してはいけないということがよくわかりました。じっくりと患者さんの訴えを聞くことが重要です。ご存知のように原爆被爆者に起きている腫瘍は白血病、甲状腺癌、乳癌、肺癌、胃癌、大腸癌、皮膚癌がこれまで解ってましたが、髄膜腫は第8番目に登録された被爆者に多い腫瘍であるということが言えます。

最後のスライド願います。これまでのお話を研究のコツということでまとめますと（表2）と、第1に「継続した観察をすること」第2に「独自の研究集団をもつこと」、これは科学研究費を取って来るのに非常に有効な手段です。第3に「研究から逃避しないこと」、これは研究がうまくゆかないと臨床の方へ逃げるようなことがあると思うのです。そこは、踏んばって壁をのり越えることが脱皮につながり、つぎの飛躍につながるものになります。そして最後に「研究に対して挑戦的であること」。科学がどんどん進歩する中で、自分の研究領域に新しい技術を積極的に取り入れること、その心構えが非常に大切です。スライド結構です。

いろいろ記憶に残る例をあげてお話して参りましたが、特に若い先生方をお願いしたいことは、患者さんの声に十分に耳を傾けて欲しいというのが、私から皆さんへのメッセージです。ご清聴有り難うございました。

表2 まとめ—研究のコツ

---

1. 継続した観察をすること。
  2. 「独自の研究集団」を持つこと。
  3. 研究から逃避しないこと。
  4. 研究に対して挑戦的であること。
-