

IV. 講演「原爆と造血器障害：原爆研究の社会的意義」

市丸道人

いつの間にか月日が流れ私も停年を迎えることになりました。今日、私の停年退官の記念講演会を企画していただき大変光栄に存じております。私は内科学を専攻し、血液学を専門として来ました。原研（原爆後障害研究施設）に勤務したこともあって、原爆症の研究、とくに白血病を研究の主題にして参りました。白血病では放射線による白血病、ウイルスによる白血病などを研究する機会に恵まれました。

私は長崎の原爆の時は、医大（長崎医科大学）の一年に在学し、その日は登校せず命拾いをしましたが、翌日から大学附近に踏入し、原爆の災害、及び急性原爆症を見ることができました。原爆による人体への障害は熱線、爆風、放射線による影響であります。この中で特に放射線の影響が後障害として出てくるのが考えられました。また、原爆はそれまでにない極めて強力な、しかも特殊な爆弾ですので、種々な社会問題、保障の問題、心理的影響、あるいは環境問題など、純粋医学とはいささか離れた問題も引き起こして参りました。このような点も含めて原爆研究の複雑さがあると思います。

原爆障害の後障害の中心は放射線被曝による障害であります。現在、放射線は広く医学でも応用され、診断や治療に用いられています。放射線は細胞に対して致死作用があることを利用して癌の治療にも使われています。この場合、最初の目的である癌の治療に成功したとしても、その生体に放射線を照射したことによる影響が後にどのような形で出るか

についてはあまり明らかにされていません。また、放射線の影響は原爆の場合も含めて高線量被曝の影響は比較的明らかにされていますが、低線量被曝の影響は必ずしも明瞭ではありません。細胞の染色体はかなり低い線量で影響を受けるとされていますが、これらがどのような身体的障害をおこすかについては明らかではありません。この低線量被曝の影響は原爆以外の放射線障害の場合にも問題になっている所です。人体に対する放射線の障害について原爆被爆者の研究は私達に多くのことを教えてくれましたが、到底すべての放射線障害について解答を出したとは言えません。まだまだ多くの問題が残されています。この原爆資料センターはこのような大事な仕事に携わっているのですから、どうぞ自負して仕事をされるようお願い致します。

本日は私が行ってきた研究のうち、原爆による血液障害の話を概説したいと思います。この数年の動きをみてみますと、東西の冷戦の終結によって核戦争の危機はかなり薄まったようですが、依然として大量の核兵器が備蓄され、また、放射性物質による汚染の問題は核実験や原発事故の発生などとともに、地球レベルの環境問題としておこってきており、原爆による私達の資料はやはり重要な意義をもっていると言えます。

45年前の長崎原爆を振り返ってみたいと思います。長崎に落とされた原爆はプルトニウム爆弾であり、TNT 火薬22キロトンに相当するエネルギーをもち、地上約500m で炸裂しました。医大は中心から500~600m の地点にあ

り、原爆の強力な爆風と熱線によりほとんど壊滅しました。私は1年生に在籍していましたが、幸運にも通勤電車の事故により登学せず、生き残ることができました。私が翌日、大学に行った時は、まだ死体が放置してあり、黒こげの死体もありました。大学で私は教室から抜け出した同級生に何人も会いました。彼らは見た所、何の傷もないようでしたが、大分弱っているようでした。結局、講義に出ていた同級生はすべて死亡しました。このような病的状態がどういう理由によるものか、当時の医師達は理解に苦しみました。これは熱線による火傷、爆風による物理的外傷以外は大量の放射線被曝による急性放射能障害によるものでした。

病院の方は鉄筋であったため、ある程度の遮蔽となり、居た場所によっては生き残ることが出来ました。角尾学長は残念ながら被爆後、間もなく亡くなられました。医大では恩師、医局員、看護婦、学生など900人近い人を失いました。

さて、全身被曝による人体の障害、とくに造血器の障害について述べたいと思います。大学に保存されている被爆者の資料のなかで、被爆数日後に死亡した人の骨髓は強い脂肪髄化がみられ、正常の造血は見られません。形質細胞やリンパ球など少しの残存細胞がみられるのみです。骨髓中の造血細胞が強度の放射線被曝のため、破壊されたものと考えられます。しかし、被爆約2カ月後にやはり急性原爆症で亡くなった人の骨髓を見ても、幼若な造血細胞が新しく出てきているのが見られます。すなわち、2カ月後には一時の強い骨髓の低形成から回復しつつある状態がみられるわけです。従って、この強い骨髓低形成の時期に骨髓移植を行えば有効と思われるすし、著しい白血球減少や血小板減少がある

時期に適切な成分輸血を行うことも有効であろうと考えられます。

急性期が一旦終了したと思われた後に原爆被爆の後遺症が現れてきました。沢山の人が原爆の放射線による骨髓障害が原因で死亡しましたが、かなりの骨髓障害を受けながら回復した人も沢山おりました。このような人々のなかから白血病になる人が増えてきました。ここに原爆直後に血液検査を受けていた被爆者で後で白血病になった人の2例を示します(図1)。この2例ともに原爆の放射線のために一時的に強い白血球の減少が認められましたが、やがて回復して白血球も正常となりました。そして数年後に白血病が出てきました。この両名の推定被曝線量は約6Gyと2.56Gyでした。このようにして被爆者の白血病発生が増えてきました。図2に有意の線量を被曝した被爆者の白血病の発生状況を示しました。被爆翌年から被爆者白血病が現れはじめ、1950～1951年にピークに達し、その後次第に減少しましたが、今でも被爆者の白血病発生は続いており、特に広島では統計的にも有意の増加が認められています。図3に広島と長崎の白血病の被曝線量と発生率の関係を示しました。白血病の発生状況は広島と長崎では異なっており、また急性白血病と慢性白血病で差があります。これはT65D線量によるのですが、広島が長崎に比べ発生率が各線量において高く、特に慢性白血病で明らかな差が認められました。急性白血病では両市の発生に大きな差はなく、両市ともに1Gy附近から増加が認められるようです。慢性白血病は特に広島に多く、1Gy以下の低い線量から増えています。慢性白血病には骨髓性とリンパ性がありますが、被爆者が増えたのは慢性骨髓性白血病であり、特に広島被爆者に特徴的に増加が見られました。広島の慢性骨髓性白血

病は被爆者白血病全体の約40%を占め、自然発生白血病における慢性骨髄性白血病の割合よりはるかに多いことがわかります。また白血病的発生を被爆時年齢別に見てみると慢性骨髄性白血病は被爆時年齢が15才以下の若年時被爆者に早く現れ、15才以上の年齢ではそれに比べて遅れて出ました(図4)。このことは急性白血病でも同じような傾向がみられましたが、慢性骨髄性白血病がより一層明らかでした。放影研(放射線影響研究所)の研究では長崎の被爆者白血病の増加は1970年頃に終わったと発表されましたが、私の検討では1970年以後も長崎の高線量被爆者に引続いて発生していることがわかりました(図5)。では放影研の発表は何故、終わったと発表したのでしょうか、放影研の白血病は1950年に設定した被爆者およびコントロール集団約11万人のなかの発生状況を追跡しているもので、このデータ自体は極めて正確なものです。しかし、構成集団のなかで長崎被爆者の数が少なく、しかも1950年長崎在住の被爆者で構成されているので、全国に離散した被爆者は含まれていないと思われます。私の検討した1970年以後の被爆者白血病は長崎市以外より主に見られており、被爆者全体からの発生を見る必要があることを示していると思われます。要するに1970年以後も長崎の被爆者からの白血病発生の危険はなくなっていないことを示しています。

次に白血病発生の危険はどの位の線量被曝からあるのでしょうか。慢性骨髄性白血病と急性白血病と別々に検討してみました。慢性骨髄性白血病では1Gy以上と1Gy以下の被曝群に分けてみると1Gy以下も1Gy以上と同じような発生曲線がみられましたが、急性白血病では、1Gy以上に比べて1Gy以下は異なった発生のピークのない曲線が得られました。

前述の線量と白血病発生率の図をみてもわかるように、急性白血病は1Gyのあたりに閾値があるものと思われました。次に、慢性骨髄性白血病を0.5Gy以上と0.1~0.49Gy、0.09Gy以下の三群に分けて比較したところ、0.1~0.49Gy群も0.5Gy以上の群と同じような発生曲線が見られました(図6)。つまり、慢性骨髄性白血病では急性白血病よりも低い線量から発生の危険があり、それは0.1と0.49Gyの間にあることが推測されました。

1972年頃から急性白血病の分類に新しいFAB分類(French-American-British Classification)が使われ始め、広く用いられています。原爆の白血病もFAB分類によって再検討を加えました。その結果、被爆が強く影響しているとみられる1Gy以上の急性白血病群ではM3がみられず(表1)、MDS(Myelodysplastic syndrome, 骨髄異形成症候群)が比較的多く、又急性リンパ性白血病が多いという特徴がみられました(表2)。M3はやや分化したレベルの白血病であり、被爆者の急性リンパ性白血病は断定は出来ないが、未熟な幹細胞レベルの白血病が多いと考えられます。骨髄異形成症候群も幹細胞異常に基づく疾患状態と考えられます。慢性骨髄性白血病も三系統の血液細胞に異常がみられる白血病であり、原爆白血病は造血幹細胞の異常に基づく白血病群であることが示唆されます。

少し被爆者白血病のうち急性白血病の例について触れたいと思います。全般的にみて、被爆者の急性白血病に特別な病型、すなわち、被爆者にのみ見られるという型はないのですが、いくつか特徴的な例がみられます。2、3の例をあげてみたいと思います。その第1例は臨床診断は再生不良性貧血ということで剖検による骨髄も大体において低形成を示しました。生前の末梢血では強度の貧血とともに

に白血球と血小板の減少があり、異常細胞はありませんでした。しかし、剖検によると骨髄の一部に幼若な白血球の増殖している部分があり、白血病の存在が考えられました。推定被曝線量は4.81Gyでした。みかけは再生不良性貧血ですが、骨髄の一部に白血病がおこってきていることが推測できます。

次の例は急性原爆症のような症状で亡くなられた例で推定被曝線量は2.79Gyでした。剖検による骨髄全体の線維化と肝、脾に白血病細胞の浸潤らしいものが認められました。線維化を伴う急性白血病と考えられました。被曝5年目頃の例には何例かこのような病態が認められます。また急性白血病の病態でありながら、白血球以外の血球系、赤血球、巨核球にも腫瘍性と思われる異常が認められた例もあります。被曝線量が1.29Gyの1例ではリンパ線に白血球細胞の浸潤とともに巨核球の多数の増殖がみられました。線量が2.49Gyの同じような例もありました。

私は後障害として再生不良性貧血がおこるだろうかという研究をしましたが、被爆者で再生不良性貧血や低形成性貧血の診断がついた症例には経過を追跡すると最後は白血病性の病変が次第に出てくるものが多く、原爆後障害として純粋な再生不良性貧血の増加はないことを確かめました(表3)。この再生不良性貧血とまぎらわしい症例は現在のMDSに属するものと思われ、かなり初期にpelgerとか過分葉とかの異常核を有する白血球がよく出てきております。また、今述べたような症例は造血幹細胞の異常に基づく病態であることを示唆しているものです。

次に染色体異常のことについて述べます。ヒトの染色体検査が末梢血のT細胞を用いて容易に検索できるようになり、その方法を用いて検討致しますと現在でも近距離被爆者に

原爆によって出来たと考えられる染色体異常が多くみつかります。又、教室では末梢血中の幹細胞を培養しコロニーを作ってその細胞を使って染色体の検査を行う方法を考案致しました。図7に幹細胞と末梢のT細胞に同じような染色体異常がみられたのを示しております。このような異常の存在は先ず最初に造血幹細胞に原爆放射線被曝の為にある異常がおこり、その細胞が末梢のT細胞にまで分化したことを示唆しています。この事は造血幹細胞におこった異常に基づく造血器疾患の存在が原爆の後遺症として出てきたことを推測させます。同じように被曝しながら、なぜ白血病になる人とならない人があるのか、どのような癌遺伝子が関っているのか、など放射線誘発白血病の解明に残された問題と思われれます。

一方では白血病以外の色々な癌が被曝の影響として増えたことが報告されています。それは肺癌、乳癌、唾液腺癌、甲状腺癌などです。多発性骨髄腫は骨髄を増殖の場として出てくるB細胞の悪性腫瘍ですが、原爆後15年程たってから高線量被曝者の中に増加が認められました。

1982年の時点の調査では被曝時年齢が40～59才の人達に1976年もっとも明らかに増えていることが判りました。被曝時20才以下の人々には増加が認められませんでした(図8)、まだ骨髄腫の好発年齢に達していないからだと思われれました。これらの人々が高令化する時にどうなるか注意深い観察が必要と考えられれます。

原爆問題は多くの社会問題と関わりがあります。次に私が関った社会的問題について少しお話しします。1981年4月IPPNW(核戦争防止国際医師会議)がアメリカ、ワシントン郊外で開かれ、それ以来毎年、世界の各地で

開かれてきましたが、私はこれに第1回から参加することができました。この会議は世界の各国から医師達が参加し、核戦争の被害を医学的に検討し、医師としての立場から核戦争を防止しようという会です。日本は広島、長崎で核兵器の被害を体験している国であり、私達が持っている原爆被害の資料はこの会の討議にも重要な意味がありました。昨年はIPPNWの第9回大会が広島で行われましたが、このような会を行う必要のない世界をとり戻すべきだと思います。米ソの冷戦終結によって核戦争の危機は一応去ったと思われませんが、この地球上になお5万個といわれる核兵器が存在し、核兵器ではなくともチェルノブイリ事故のような核による汚染が問題となることもあり、原爆による被害のデータや研究は今後ともに必要なことであります。原爆研究はまだ完成したわけでもなく、残された問題も多く、また核汚染による地球の環境問題も小さくない問題です。原爆研究のもつ今日的な意義を強く認識して誇りをもって研究を続けられることを切望して私の話を終わります。

(本文は平成2年2月9日に開かれた市丸道人教授退官記念講演会の内容に手を加えたものであります。)

市丸道人先生の略歴

昭和20年4月 長崎医科大学入学
 昭和25年3月 長崎医科大学卒業
 昭和28年6月 長崎医科大学助手(第二内科)
 昭和34年2月 長崎大学講師(第二内科)
 昭和40年9月 長崎大学助教授(原研内科部門)
 昭和47年3月 長崎大学教授(原研内科部門)
 この間、原爆資料センター長及び同センター資料調査部主任を併任
 平成2年3月 停年退官
 長崎大学名誉教授

表1. 慢性骨髄性白血病のFAB分類

	T65D		
	0Gy	0.01-0.99Gy	>1Gy
M1	33	11	12
M2	30	12	7
M3	16	9	0
M4	20	8	6
M5	10	1	1
M6	8	2	1
Total	117	43	27

表2. 白血病型と放射線被曝線量
(広島と長崎の合計)

	T65D		
	0Gy	0.01-0.99Gy	>1Gy
AML	120(65.9%)	49(45.8%)	33(31.7%)
ALL	20(11.0%)	15(14.0%)	27(26.0%)
MDS	10(5.5%)	4(3.7%)	13(12.5%)
CML	32(17.6%)	39(36.5%)	31(29.8%)
Total	182(100%)	107(100%)	104(100%)

AML: 急性骨髄性白血病
 ALL: 急性リンパ性白血病
 MDS: 骨髄異形成症候群
 CML: 慢性骨髄性白血病

表 3. 原爆被爆者にみられた再生不良性貧血類似疾患

症 例	性	年 令	被爆 距離 km	推定被曝線量			初回臨床診断	末梢血液像							最 終 診 断	
				G	N	Trad		Hb	WBC	白血球分類						PI
								g		N	Ly	Mo	E	Ba		×10 ⁴
1. FH	M	40	1.0	865	36	901	再不貧	48%	2400	19	55.5	25.5	0	0		Acute Leukemia?
2. CT	M	52	0.4			n.e	refrac. anemia	50%	2900	8	79	4	0	9	1.7	Myelofibrosis
3. MC	F	22	1.2	272	7	279	再不貧	RBC 346	4650	62	23.5	2	10.5		34.0	Myelofibrosis
4. OK	F	58	1.0	268	180	448	refrac. anemia	10.3	2660	32	57	10	1			AGL
5. AW	F	62	0.8	383	100	483	再不貧	9.9	2000	45	39	14	2		11.5	Erythro leukemia
6. KA	F	49	3.3	0	0	0	再不貧	10.1	3100	38	53	7	1	1	7.5	AMoL
7. TM	F	56	1.0	264	86	340	refrac. anemia	10.8	2900	13	66.5	19.5	1		14.2	Erythro leukemia
8. IM	F	39	1.4	161	2	163	Panmyelo phthisis	66%	3000	26	65	8	1		5.0	Acute leukemia
9. MT	M	75	1.1	3	1	4	低形成性貧血	3.0	1700	22	74	2	1		1.0	AGL
10. OS	F	76	2.0			2.5	低形成性貧血	4.4	3400	77	19	2	2		14.0	Sideroblastic anemia
11. KI	M	74	1.0	106	74	180	低形成性貧血	8.2	2600	49	51	0	0		22.0	AGL
12. YE	M	74	1.2			153.6	低形成性貧血	3.8	1600	36	63	0	1		2.7	Hypoplastic leukemia
13. SD	M	41	3.0 入市			0.5+α	再不貧	8.8	2050	63	32	4	1		13.0	Myelodysplasia
14. TT	M	76	2.5			2.5	再不貧	6.7	3100	57	38	1	1	1	4.5	AGL
15. IF	M	72	1.0	229	5	334	refrac. anemia	10.0	2700	45	45	9	1		16.5	Panmyelosis

G: ガンマ線, N: 中性子線, T: 総線量

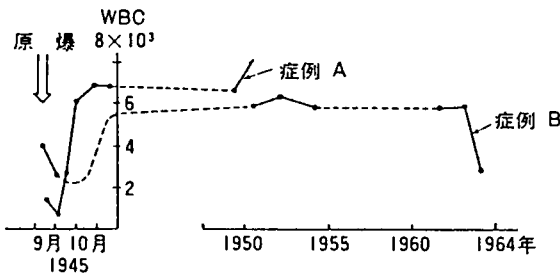


図 1. 被爆直後著明な白血球減少を認めた原爆被爆者急性白血病例

症例 A. 30歳男

推定被曝線量

γ線 497cGy, 中性子 149cGy

診 断

急性骨髄性白血病 (発症 1950年 2月)

症例 B. 36歳女

推定被曝線量

γ線 251cGy, 中性子 5cGy

診 断

急性骨髄性白血病 (発症 1964年 7月)

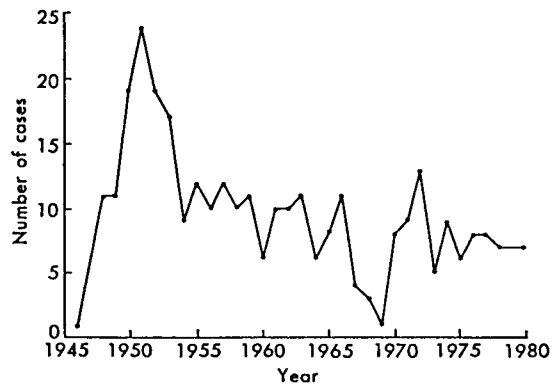


図 2. 1cGy 以上の放射線被曝を受けた原爆被爆者の白血病発生数 (広島・長崎, 1945年)

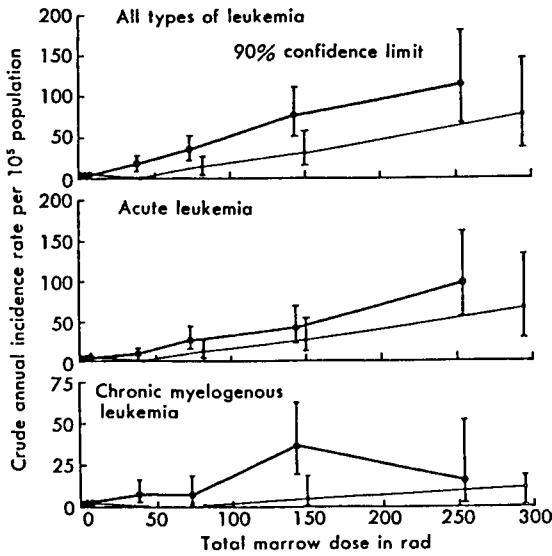


図3. 白血病型からみた原爆被爆者の白血病発生率 (●広島, ●長崎, 1950~1978年)

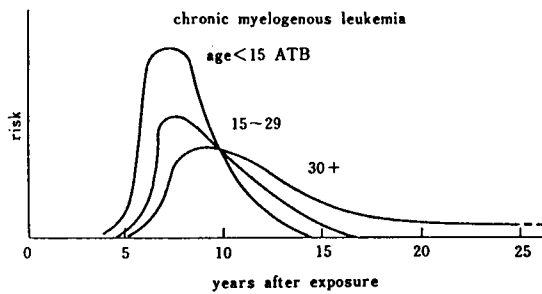


図4. 被爆時年齢による原爆被爆者の慢性骨髄性白血病の発生



図5. 長崎原爆被爆者の白血病発生数 (1970~1978年)

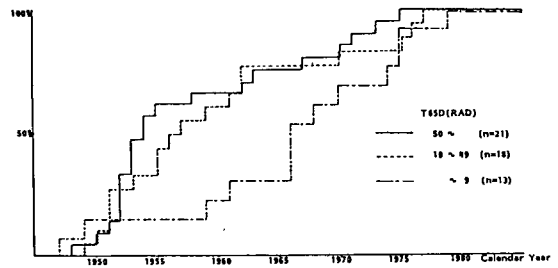


図6. 放射線被曝線量からみた慢性骨髄性白血病の累積曲線 (広島)

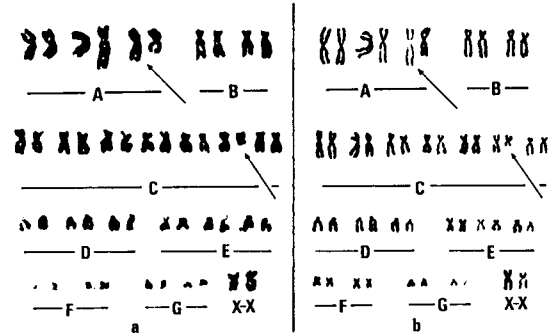


図7. 原爆被爆者の(a)circulating burstと(b)抹消Tリンパ球に見られた染色体異常46, XX, t(3q+; Cq-)

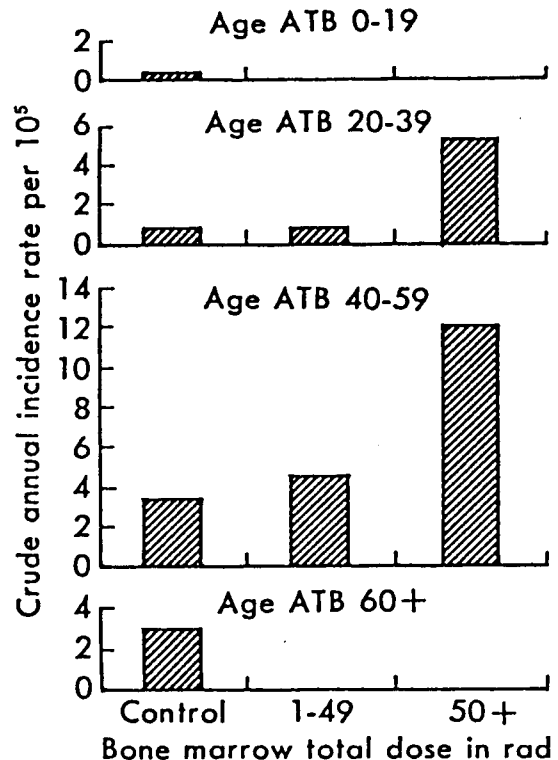


図8. 被爆時年齢別の多発性骨髄腫の発生率 (広島・長崎, 1950~1976年)