

## 急性白血病の治癒を目指した臨床医・研究者としての40年

### A 40-year history of a clinician/researcher aimed at healing acute leukemia

齋藤淑子\*  
Yoshiko SAITO

1975年東北大学医学部卒業当時は、1960年代の医学書で、急性白血病は死以外に残された道はないと記載されていたが、恩師宇塚善郎は、トリチウムチミジンによる増殖病態の研究から(図1)、正常造血幹細胞は残存しており、白血病細胞を撲滅させることで、正常造血は回復し完全寛解となることを報告した<sup>1)2)</sup>。治療指針となる、末梢血液、骨髓血の数値を“target point”として提示し、日本初の集学的研究が、木村禧代二先生を班長としてスタートし、急性白血病は、完全寛解・退院可能な疾患となり、治癒を目指して学会、研究会で治療法について熱い論議が交わされていたが、臨床現場では、再発し、死亡の転帰を大多数の患者が迎える時代であった(図2)<sup>3)</sup>。

1970年に Pike & Robinson による骨髓血の軟寒天培養法<sup>4)</sup>が発表され、第3内科血液グループも研究手法として取り入れ、初回寛解導入から、再発、再寛解に至るコロンニー形成を、化学療法の前後で検討し(図3、4)、1978年のパリで開催された国際血液学会ではシンポジウムに選出され、学会賞も受賞した。1980年代になり、正常造血幹細胞はG0期にあるため、細胞障害を受けるリスクは低い<sup>5)</sup>という理論のもとに、白血病細胞を強力に絶滅させる方向に進進しはじめた。時代は、支持療法が急速に進歩し、抗生物質が続々と開発され、輸血の安全性、供給体制も整いつつあり、血小板減少・出血に対して、成分採血の機器が登場し、一人の人から大量の血小板採取が可能となり、生か死かという紙一重の綱渡りから解放された。

造血動態の解明により、合理的な化学療法の施行が可能となり、生存期間は延長したが(図5)<sup>6)</sup>、特殊な病型は、短期間の完全寛解後に再発、死への転帰をとることが明らかになり、骨髓移植の適応となる症例に対して1987年骨髓移植を施行した。当時は、数年以内に急性転化となり死亡する慢性骨髄性白血病に対しても骨髓移植を施行したが、bcr/abl 融合遺伝子特異的な分子標的薬が創薬され、日本にも1998年に導入され、移植の適応疾患から除外される時代の進歩を享受する疾患となった。骨髓移植の準備段階での知見は、白血球数、好中球数が0であっても、歯垢除去による口腔内衛生の徹底は、全身感染症に対して画期

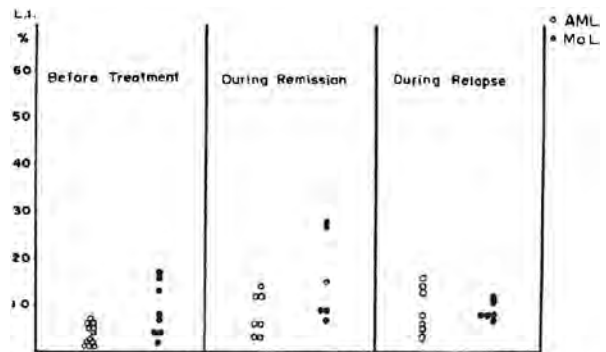


図1 発症時、完全寛解中、再発時の白血病細胞の<sup>3</sup>Hチミジン取り込み量の変化  
L.I.; ラベリングインデックス

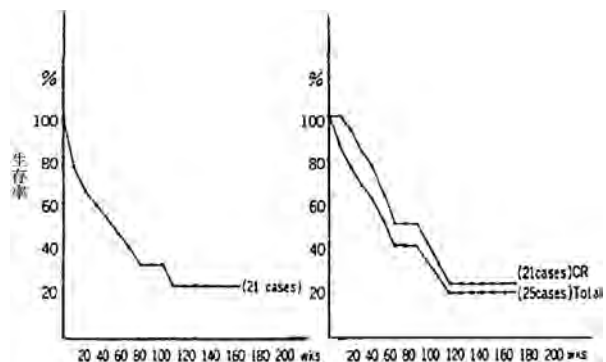
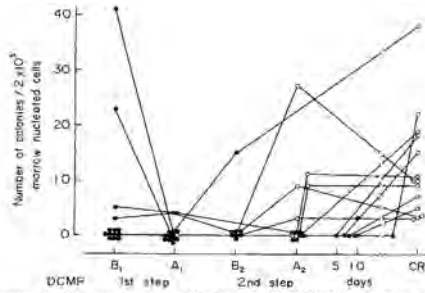


図2 完全寛解期間 生存期間: 急性骨髄性白血病  
CR; 完全寛解率

的な予防法になるということであった(表1)<sup>7)</sup>。

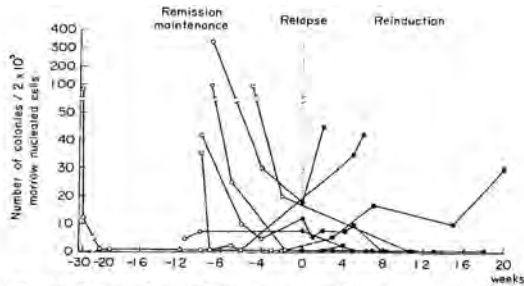
成人では、急性リンパ性白血病は予後不良と言われ続けてきたが、治癒への曙光がさす治療法が確立されたかと期待した症例が、無治療で完全寛解状態時に、薬剤の蓄積毒性による心筋症による重篤な心不全を併発した。第1内科小岩博士、工学研究科金井教授との共同研究で、心筋細胞の変移速度を計測できる方法を開発し、薬剤性心筋障害を早期に見つけ出せるようになった<sup>8)9)</sup>が、病気の再発後には、心筋症の悪化を招来するので、原疾患の治癒的治療法の開発が熱望される(投稿中)。

\*宮城学院女子大学食品栄養学科



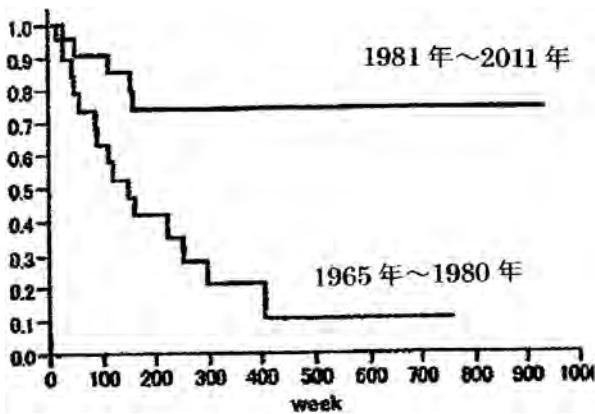
1. Changes of the number of colonies during DCMP two step therapy. ●—●, marrow blast cells more than 10%; ○—○, marrow blast cells less than 10%; B, before therapy; A, after therapy.

図 3



2. Changes of the number of colonies during chemotherapy in relapsed patients (before and after relapse).

図 4



Log-rank test  $p < 0.0001$  Wilcoxon test  $p < 0.0001$   
 図 5 成人急性骨髄性白血病生存期間 (東北大学第 3 内科、仙台血液疾患センター)

2004年、宮城学院に赴任し、日々患者の生死が委ねられている立場から、学生の将来に関わるという長期的展望を担う教育に携わることになった。

以前から診療分野で、知己のあった日本赤十字採血センターから、献血車への協力をお願いされ、保健センター運営委員会での了解が得られ、以後毎年献血に協力することになった。献血協力者の人数はほぼ一定で、そのうちの約 3 割の学生が採血困難で経過してきたが、2015年には、約半数が献血採血不可能と判定され、若年女子の鉄欠乏性貧血以外の低血圧、血管問題で採血ができない状態で、憂慮すべき健康状態が潜在化しているのではないかと危惧され

表 1

		移植後の体温				≥38℃日数 (中央値)	
		<37℃	37~38℃	≥38℃			
Intensive Oral Care	予防的 抗生物質投与	有	2	0	2	0	
	無	16	4	6	6	2~14(8)	
Limited Oral Care	予防的 抗生物質投与	有	5	0	0	5	15~36(23)
	無	1	0	0	1	18	

る。また、2005年には、20代女性に子宮がんのピークが認められるという全国調査結果が明らかとなり、癌は中高年者という旧来の概念を覆す衝撃的データから、若年者への予防啓発目的で講演会開催を要請され、日本初の学校での講演とアンケートを毎年行い、検診と教育の重要性を訴える集積データとなった<sup>10)</sup>。

#### 文献

1. Yamagata S, Uzuka Y and Yonahara M. Studies on DNA, RNA and protein metabolism of leukemic cells in patients with acute leukemia and effects of chemotherapy. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy. University of Tokyo Press, 1970. Vol 2: pp204-207.
2. Uzuka Y, Khiong S and Yamagata S. Tohoku J Exp Med, 1976; 118 (Suppl.): 217-22
3. 宇塚善郎、梁盛強. 成人急性白血病の寛解導入と維持. 癌と化学療法. 1975, 2: 198-208.
4. Pike BL and Robinson WA. Human bone marrow colony growth in agar-gel. J Cell Physiol, 1970. 76: 77-84
5. Saito Y and Uzuka Y. Colony forming ability of bone marrow cells from patients with acute leukemia. Tohoku J Exp Med, 1983. 139: 133-139
6. 宇塚善郎、齋藤淑子. 成人急性非リンパ性白血病の治癒的治療法. 臨床血液, 1989. 30: 1163-1166.
7. 齋藤淑子、他. 骨髄移植時における口腔内衛生管理と発熱. Med. Postgraduates, 2003. 41: 229-233.
8. Koiwa Y, Kanai H, Hasegawa H, Saito Y, Shirato K. Left ventricular transmural systolic function by high-sensitivity velocity measurement “phased-tracking method” across the septum in doxorubicin cardiomyopathy. Ultrasound in Medicine and Biology. 2002; 28: 1395-1403.
9. 齋藤淑子、他. 急性骨髄性白血病再発後 Anthracycline 拡張型心筋症を発症し長期寛解後に心機能の改善をみた 1 例. 癌と化学療法. 2008. 35: 1021-1024.
10. 小澤信義、他. 子宮頸がん予防のための「HPV ワクチンと検診に関する学校教育」の重要性と課題. 産科と婦人科, 2011. 78: 249-255.