

文 献

- 1) Burget GC, and Menick FJ The subunit principle in nasal reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 1985; 76: 239-47
- 2) Yotsuyanagi T, Yamashita K, Urushidate S, et al. Nasal reconstruction based on aesthetic subunits in Orientals. *Plast. Reconstr. Surg.* 2000; 106 : 36-44
- 3) Yotsuyanagi T, Yamashita K, Urushidate S, et al. Reconstruction of large nasal defects with a combination of local flaps based on the aesthetic subunit principle. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001; 107: 1358-62
- 4) Yotsuyanagi T, Yokoi K, Urushidate S. et al. Functional and aesthetic reconstruction using a nasolabial orbicularis oris myocutaneous flap for large defects of the upper lip. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998; 101: 1624-28
- 5) Yotsuyanagi T, Nihei Y, Yokoi K, et al. Functional reconstruction using a depressor anguli oris musculocutaneous flap for large lower lip defects, especially for elderly patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 1999; 103: 850-856
- 6) Suda T, Yotsuyanagi T, Ezoe K, et al. Reconstruction of a red lip that has a defect in one half, using the remaining red lip. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2009; 62: e570-573.
- 7) Yamauchi M, Yotsuyanagi T, Ezoe K, et al. Reverse facial artery flap from the submental region. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010; 63:583-588.
- 8) Yamauchi M, Yotsuyanagi T, Yamashita K, Ikeda K, Urushidate S, Mikami M. The reverse superficial temporal artery flap from the preauricular region, for the small facial defects. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012; 65: 149-55
- 9) Yotsuyanagi T, Yamashita K, Yamauchi M, et al. Correction of lobule-type microtia: I. The first stage of costal cartilage grafting. *Plast. Reconstr. Surg.* 2014; 133: 111-120
- 10) Yotsuyanagi T, Yamashita K, Yamauchi M, et al. Correction of lobule-type microtia: II. The second stage of ear elevation. *Plast. Reconstr. Surg. Glob Open* 2014; 7 : e 208

白血病・リンパ腫の治療： 過去から未来へ

北海道大学大学院医学研究科血液内科学

教授 豊嶋 崇徳



豊嶋教授

白血病の発見

19世紀、欧州で「白い血」を呈して死亡した症例の報告が相次いだ（図1）。当時の報告を調べると、“Unexplained milky blood”、“Pus in the blood vessel”と、白血病の特徴を見事に表現したタイトルであり感銘を受ける。ついに1845年にBennett博士により“Leukocythemia”、1847年にVirchow博士により“Leukaemia”と命名され、「白血病」の診断名が生まれた。

1877年、24歳の医学生であったEhrich（のちに梅毒の治療薬サルバルサンを日本からの留学生、秦佐八郎博士と開発した業績など、化学療法の創始者としてノーベル医学賞を受賞した）が血液細胞染色法を開発したことが、のちに「白い血」の正体が病的な白血球の異常増殖であることが明らかにされた。

その後、20世紀に入り白血病の原因が解明されることになる。1960年にはフィラデルフィアの研究者、Nowell博士とHungerford博士が慢性白血病患者の白血病細胞に小さな染色体が存在することを見出した。フィラデルフィア染色体発見の瞬間であった。その後Rowley博士により9番と22番染色体転座による産物であることが解明された。

さらにRowley博士は、染色体転座が急性白血病にもみられる（8;21転座の発見）ことを発見し、後に多くの研究者によって、多くの急性白血病でさまざまなタイプの染色体異常がみられることがわかった。さらには、染色体異常に基づく遺伝子変異こそが白血病発症のカギであることが明らかにされていった。現在では、すべての白血病（先天的な発症を除き）は、後天的な遺伝子の異常が原因であると

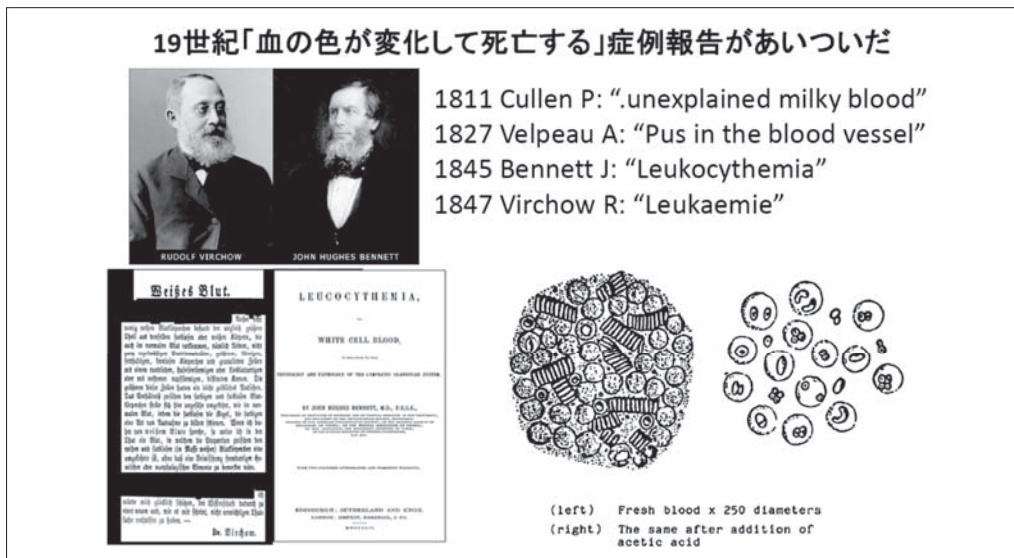


図 1. 白血病の発見

考えられている。

最近では、遺伝子自体の異常を伴わない、エピジェネティック (Epi:ギリシャ語でaboveの意味、遺伝子の働きを制御する) な異常が白血病発症に関与することが明らかになり注目されている。驚くべきことに、急性白血病の発症のかなり以前の血液が全く正常な時点で、すでにエピジェネティックな異常を持った前白血病幹細胞に由来するクローナルな造血がみられる例があることが発見された¹⁾。この発見は、突然発症すると考えられてきた急性白血病に、長い潜伏期のある場合があることを証明したもので、長い間の常識が覆されることになった。このような白血病の原因究明の歴史は、他の領域のがん研究をつねにリードし、研究モデルとなっている。

白血病の治療の歴史

1882年に興味深い症例報告がLancet誌に掲載された²⁾。患者は29歳の男性で、るい瘦、右肋骨縁から左腸骨稜に達する巨脾を呈し、血液像では白血球増加と貧血を認めた。当時、滋養強壯の薬とされていた亜ヒ酸を投与したところ、脾腫と自覚症状の著明な改善を認めた。著者は探偵小説シャーロック・ホームズの著者であるコナン・ドイルであり、おそらく歴史に残る初期の白血病治療の成功例の一つと考えられる。20世紀に入り、米国のファーバー博士 (米国ダナ・ファーバー癌研究所の創始者として知られる) が葉酸代謝拮抗薬を開発し、本格的な白血病に対する化学療法の歴史が始まり、化学療法で完全治癒がもたらされる時代が到来した。

分子標的療法の時代へと

急性白血病の一亜型である急性前骨髄性白血病は、前骨髄球の段階で分化がストップする疾患であり、1980年代より世界中の研究者が競ってレチノイン酸を用いた分化誘導療法の研究を行ったが良好な結

果は得られなかった。1988年、世界に衝撃を与える論文が上海の王教授らにより報告された³⁾。抗がん剤を使用することなくトランス型レチノイン酸の経口投与のみで24例の急性前骨髄性白血病全例で完全寛解が達成された。日本や欧米諸国の研究者はシス型レチノイン酸を使用したために成功しなかったのであるが、あまりにも信じられないほどの飛びぬけた成績であったため、しばらく医学雑誌に論文として受理されなかったという逸話が残っている。

これにとどまらず王教授らは、コナン・ドイルが用いた亜ヒ酸も本疾患に高率に完全寛解をもたらすことを報告した³⁾。本疾患ではレチノイン酸受容体からのシグナル伝達が阻害されることにより顆粒球分化が途中でストップする。両薬剤ともに、このシグナル伝達を回復し、分化誘導作用を発揮する。分子標的療法の先駆けでありかつ顕著な成功例と位置づけられる。

分子標的療法の歴史上最大の成功は、慢性骨髄性白血病に対するチロシンキナーゼ阻害薬Imatinibである⁴⁾。単剤で従来考えられなかった長期寛解をもたらし、急性転化は激減し、また従来の唯一の根治的治療である造血幹細胞移植を、多くの場合受けなくて済むようになった。その効果は深く、治療効果の判定に一般的な血液検査では追い付かず、高感度のPCR検査が必要で、保険診療の改訂速度が追い付かないほどである。さらに、最近の知見では、imatinibを中止しても再発しない可能性が示唆されており、永続的な治癒が得られる可能性が出てきた。

このようにimatinibの出現により慢性骨髄性白血病は慢性疾患化した一方、高価な分子標的薬の長期間の服用が経済的に困難な患者も多く、新たな社会問題を生み出している。血液内科領域ではとくにこのような分子標的の開発が進み、治療成績が向上する一方でジレンマを感じる機会が増えている。わが国は高齢化社会を迎え、ますますこのようながんに



図2. リンパ腫治療の黎明期

に対する医療経済は大きな問題となるものと考えられる。

悪性リンパ腫

第二次世界大戦中に毒ガスNitrogen mustardの被害から回復した犠牲者に高度なリンパ球減少がみられることが明らかにされた。これをみた東ドイツの研究者は、リンパ腫の治療に使えるのではないかと考え、大戦直後に悪性リンパ腫に対する化学療法の黎明期を迎えた(図2)。その後、多剤併用化学療法であるCHOP療法が開発され、リンパ腫に治癒がもたらされるようになった。化学療法によってがんの治癒がもたらされた画期的なことであり、研究者は競ってさらに治癒率を高めるため、腫瘍学の原理であるGoldie-Colemanの仮説やDose-intensityの概念に基づいて治療強度のアップを図っていき、第二世代、第三世代の多剤併用化学療法が開発されていった。これを受け1993年に、米国で899例のランダム化試験結果が報告され、第二世代、第三世代の多剤併用化学療法はCHOP療法を凌駕しないことが判明し、最も毒性の軽いCHOP療法が再び標準療法の地位を回復した。このエピソードはいかに前向き臨床研究が重要であるかを雄弁に物語っている。おそらくこの臨床試験が実施されなければ、流れはより毒性の強い化学療法へと向かい、結果、患者に不利益をもたらすことになっていった可能性もある。

その後、抗CD20抗体であるrituximabが開発され、CHOP療法との併用であるR-CHOP療法により、従来のCHOP療法を大きく上回る成績が得られ、CHOP療法の開発以来30年にわたる治療の沈滞について終止符が打たれることとなった。

悪性リンパ腫のうち、濾胞性リンパ腫は進行が緩慢で症状に乏しく、大多数の症例が進行期に至って初めて発見される。本疾患でもR-CHOP療法が標準的であるが、最近、わずかに2剤の併用にすぎないR-

bendamustine療法がR-CHOP療法を上回る可能性が示唆された。このbendamustineは前述したNitrogen mustardの誘導体であり、50年以上を経て最初のリンパ腫治療薬がリバイバルした例として感慨深い。

このように、悪性リンパ腫においては多剤併用化学療法の開発によっていち早く治癒が期待されるがん種の代表となり、さらに科学的なランダム化比較臨床試験の展開と、分子標的療法の導入によって進化を遂げ、この手法は臨床腫瘍学の王道として他のがん種の治療の手本となっている。

Drug Lagがん難民

がん治療に有効な新薬の発売が遅れることで、国際的な標準治療がわが国で受けられない状況を示す用語である。その原因として国の審査が遅いために認可が遅れることがしばしば指摘されるが、実はそれだけでなく、われわれ医療者にも問題があったと考えられる。新薬の多くは世界同時に企業主導で実施されるグローバル試験の結果に基づいて世界でほぼ同時に認可となる。振り返ってみるとわが国では熱意を持って臨床研究に積極的に参加しようという意識を持った医療者が少なかったのではないだろうか。ランダム化という科学的手法を患者のみならず医療者も抵抗感があったのではなからうか。このような環境では日本の病院はグローバル試験には組み込まれず、新規薬剤が世界で認可されたのちに、わが国単独の臨床研究を行う必要が生じたこともDrug Lagの一因となったのではないとも考えられる。

そこでわれわれは北日本血液研究グループを組織し、北大を中心にグローバル試験に積極的に参加する体制を整備し、新しい治療を早く日本の患者に提供できるように努めている。

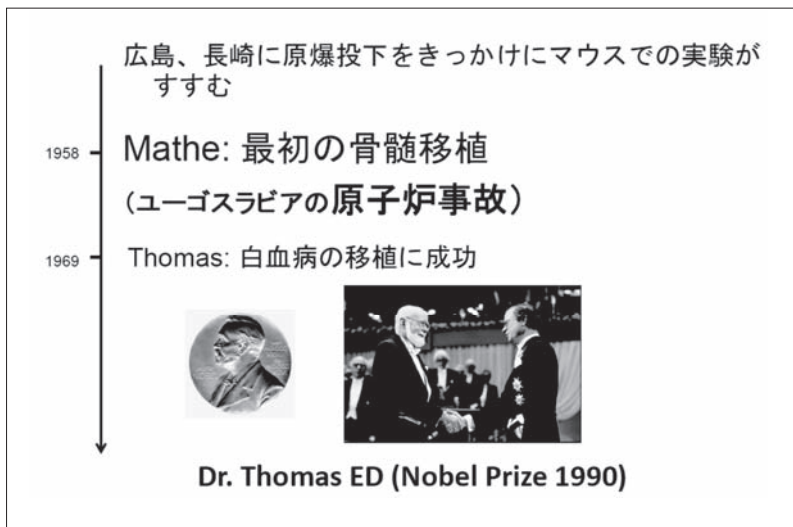


図3. 造血幹細胞移植の幕開け

造血幹細胞移植

欧米では以前よりマウスにおいて骨髄移植の研究がすすめられてきたが、広島、長崎の原爆投下による惨状をみて、被ばく対策にもなりうる骨髄移植の研究が一気に加速したとされる(図3)。そして1958年、ユーゴスラビアでの原子炉での被ばく事故に対し、フランスのMathe博士らにより初めての骨髄移植が実施された。しかし当時のデータをみると、生存例は全員、自己造血の回復によって救命できたようで、骨髄は拒絶されたようである。その後、骨髄移植は白血病の治療として研究が続けられ、1969年米国のThomas博士らにより白血病に対する

同種骨髄移植の成功例が報告された。Thomas博士らの功績は、移植の成功の4条件、すなわち、HLA適合、移植前処置、移植後免疫抑制、無菌管理(図4)を確立したことで、1990年、この業績に対しノーベル医学賞が授与された。1980年代にはわが国でも骨髄移植が実施され、その後ボランティアの力で骨髄バンクが設立され、1998年にはわが国のバンクを介した移植データの新知見がNew England Journal of Medicine誌に掲載されるまでに急速な進歩を遂げた。骨髄にかわる新たな造血幹細胞源として、末梢血幹細胞、臍帯血の臨床応用も開始、臍帯血バンクも整備され、多くの患者にドナーを見出すことが可能となった(図5)⁵⁾。

とはいうものの、最近は少子化の急速な進行により、HLA一致の血縁ドナーをえるのがきわめて困難となっている。親子、兄弟であれば2つのHLAのうち1つが必ず合致するため、これを利用したHLA半合致移植の研究が進んでいる。われわれは新たなHLA半合致移植の全国臨床研究を主導し、HLAバリアを超える新たな移植法の確立を目指している。“ミニ移植”の開発とあわせ、多くの白血病患者が移植の恩恵を受けられる時代がすぐそこに迫っている。

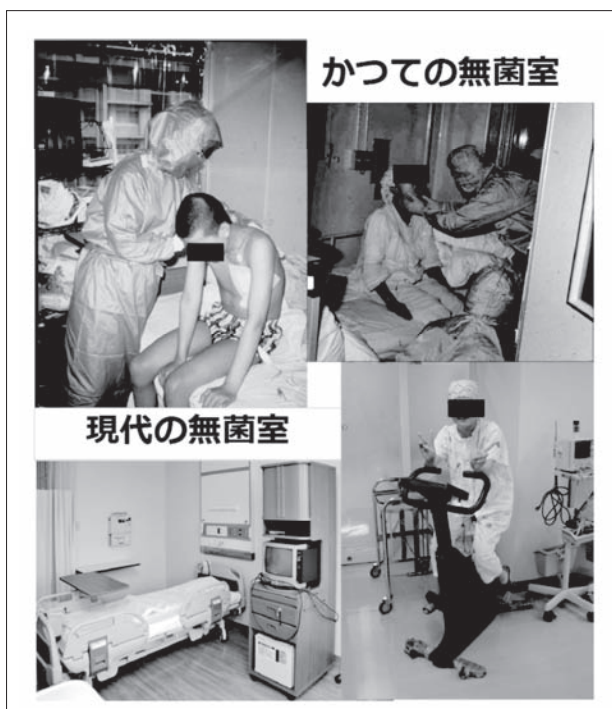


図4. 無菌室の今昔

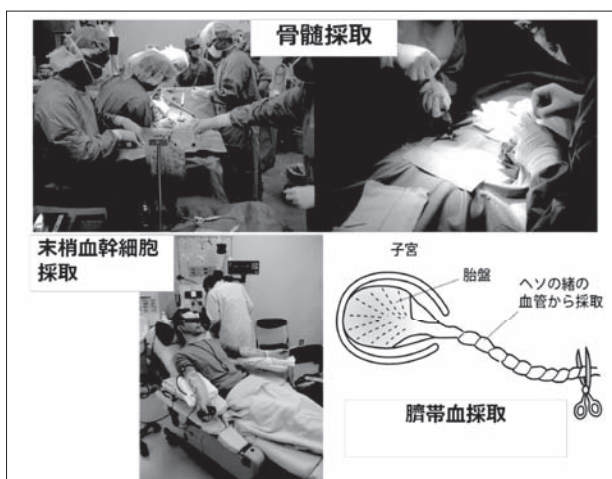


図5. さまざまな造血幹細胞ソース

おわりに

もともと白血病が「白い血」として発見されたように、白血病やリンパ腫の細胞は末梢血、リンパ節、骨髄から比較的容易に採取できることから、基礎研究を行いやすく、分子学的発症機構の解明からいちはやい分子標的療法の開発へと至り、さらには白血病幹細胞の同定と、その成果はまさに臨床腫瘍学をリードし続けている。また、正常の細胞も入手が簡単であり、幹細胞学、血液免疫学の進展の源となり、造血幹細胞移植の臨床応用に繋がった。細胞療法においても、間葉系幹細胞、制御性T細胞、キメラ受容体T細胞などの新規細胞療法の多くは血液内科の分野で“first-in-man”の臨床応用がなされている。

白血病・リンパ腫治療は、抗体療法、分子標的療法と伝統的な多剤併用化学療法の併用と、造血幹細胞移植をプラットフォームとした細胞・免疫療法の開発を支柱として今後ますます発展していくものと考えられる。すなわち、その治療は今後ますます複雑で多様化することになり、その方向性を誤らないためにも過去の歴史を振り返りながら、基礎研究と連携しながら科学的な臨床研究を進めていくことが肝要であろうと考えられる。

文 献

- 1) Shlush LI, Zandi S, Mitchell A, et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature*. 2014;506(7488):328-333.
- 2) Doyle C. Notes on a case of leucocythaemia. *Lancet*. 1882;119:490.
- 3) Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*. 2008;111(5):2505-2515.
- 4) Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 2008;112(13):4808-4817.
- 5) Gragert L, Eapen M, Williams E, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med*. 2014;371(4):339-348.

透析療法の発展と今日

札幌北楡病院

副院長・人工臓器治療センター長 久木田和丘



久木田副院長

生体の営みに体液が重要であると説いていたのは、紀元前4世紀のヒポクラテスである。現在、体液治療として血液浄化法が広く行われており透析療法はその中でも最も実用化されたものの一つといえる。透析の創生期では1913年、米国のAbelが抗凝固剤としてヒルジンを使ったウサギの人工腎臓装置の展示を行っていた¹⁾。今から約100年前のことである。1854年にスコットランドのGrahamは牛の膀胱膜で浸透圧と半透膜の発見をしており、透析の原理として応用されている。

Kolffが急性腎不全に対して回転ドラム式人工腎臓を用いて治療に成功したのは、1945年であった²⁾。当時バスキュラーアクセス (VA) としては長期に使用するものがなく、手術により四肢の適当な動・静脈を露出しカテーテルを留置して施行するものであり、長期の治療は不可能であった。その後1960年、QuintonとScribnerにより長期にVAとして使用可能な外シャントが発表された³⁾(図1)。末梢の橈骨



図1 右下腿の外シャント