



Episode 4

血液医者60年, 何事も10年かかるとものになってくる—私のロードマップ—

本コーナーのタイトル「Be Ambitious!」はウイリアム・エス・クラーク博士の名言“Boys, be ambitious like this old man”から拝借しました。「未来を自ら切り拓くべし」という後進への強い期待の意も込めて、長年に渡り、血液学の世界で活躍して来られた名誉会員の先生方から現役の先生方に向けた熱く且つ含蓄豊かなメッセージをお届けいたします。



大阪成人病センター顧問
正岡 徹

はじめに



私は1957年大阪大学を卒業、第2内科に入局、初めての受け持ちが8歳の少年の白血病で全くなすすべもなく死亡された。自動車の修理工でも、もうちょっとまじなことができると思った。その無力感が一生をこの病気にかけることになった。これまで60年のロードマップを述べてみたいと思う。

最初の感染症 酔っ払い病



入局1年で済生会奈良病院に出張した。当時、内科医師は院長と私、外科、眼科、婦人科各1人の小病院だった。下宿では隣の部屋で若主人と近くの人がマージャンをしていた。その中で赤い顔をして上機嫌で打っているじさんがいた。彼が酒を飲んでいないというので驚いた。饅頭を食べると酔うのだそうだ。奈良県警の鑑識課で血中アルコールの測定法を習い、測定すると明らかに酔っ払い運転で罰せられる濃度以上に増加していた。胃潰瘍で胃と空腸の吻合があって、しかし十二指腸ともつながっていて、食べ物の逆流が見られ、胃内には強力なアルコール発酵能を持つ真菌（仮称Y菌、のちにトルロプシス、ナラと名付けた）が検出された。水虫の薬トリコマイシンの原末を貰って症状は治った。これが私の最初の感染症の学会発表、最初の論文だった^{1,2)}。

5年生存に達した急性白血病



大阪成人病センターで血液グループに所属していたが、1963年初診の急性白血病が5年生存に達した。成人では日本の第一例と思われる。この例を経験して我々は初めて白血病が治るかもしれない、治したいと思うようになった。当時マウス8,000匹の実験によるSkipperのTotal Cell Kill理論が唱えられ、強力化学療法が始まった。表1に示す通り大阪成人病センターでの急性白血病5年生存率は1969年以前1/187であったが、その後10年で9.5%になった。しかしその後6年たっても10%であった³⁾。

表 1. 大阪成人病センターにおける急性白血病 5 年生存率

5 years survivors with Adult acute leukemia			
	survivor	out of	
~ 1969	1	187 cases	(0.5%)
1970 ~ 1978	12	127	(9.5%)
1979 ~ 1984	21	197	(10.7%)



写真 1. E.D. Thomas 教授夫妻と

適合同胞間骨髄移植



何か次の治療法がある。これが骨髄移植であった。E.D. Thomas 教授は (写真 1 ; 後にノーベル賞受賞) HLA 適合, 放射線全身照射, MTX による骨髄移植について語り, 毎年スタッフを日本に送って情報交換をしてくれた。1974 年名古屋で, ついで金沢, 大阪で骨髄移植が始まったが, その成績は不良であった。

連戦連敗を繰り返したが, 大阪では表 2 の通り, 1984 年 5 月の第 21 例目から突然成績が向上した。大阪における適合同胞間骨髄移植の夜明けであり, 日本における夜明けでもあった⁴⁾。

感染症対策 無菌室



白血病治療は感染症との闘いでもあった。1972 年日立製の垂直層流型無菌室を導入, 消毒, 室内生活, 食事, 看護などの準備

表 2. 大阪成人病センターの適合同胞間骨髄成績 (右端の白字は患者死亡)

同種骨髄移植全症例の概要								
No.	年齢	性	病名	移植前状態	IP	GVHD	生存期間 (ヶ月)	転帰
1	17	M	ALL	再発		NE	0	Sepsis
2	43	M	ALL	再発		NE	13	再発
3	32	M	AMOL	再発		O	2	再発
4	33	M	AML	部分寛解		O	1	不明
5	23	F	A.A.	Aplasia		I	92	事故
6	36	M	CML	急転		O	4	再発
7	41	M	ALL	再発		I	1	真菌症
8	30	M	LS	Stage IV		I	1	Viremia
9	21	M	ALL	再発	Y		5	カリニ肺炎
10	31	M	AML	再発		NE	0	拒絶
11	18	M	A.A.	Aplasia		O	1	拒絶
12	10	M	ALL	2nd CR	Y	O	>67	生存
13	32	M	CML	急転		I	1	粟粒結核
14	9	M	A.A.	Aplasia		O		
15	18	M	ALL	再移植		I	2	CMV Inf.
16	28	F	A.A.	再発		O	1	拒絶
17	15	F	CML	Aplasia		O	>43	生存
18	15	F	ALL	急転	Y	O	>26	再発
19	19	F	ALL	2nd CR	Y	O	>40	Herpes Inf.
20	28	F	CML	3rd CR	Y	I	>8	生存
21	14	F	ALL	移行期	Y	I	>8	腎不全
22	31	M	CML	2nd CR		O	>26	生存
23	20	M	CML	慢性期	Y	O	>32	生存
24	22	F	AMOL	1st CR	Y	O	>18	生存
25	16	F	ALL	1st CR	Y	I	>16	生存
26	15	M	NHL	1st CR	Y	I	>15	生存
27	8	M	CML	慢性期		I	>12	生存
28	32	F	CML	慢性期		I	>10	生存
29	33	F	CML	慢性期		I	>8	生存
30	24	F	CML	慢性期	Y	I	>0	acute-GVHD
31	23	M	AML	1st CR		I	>6	生存
32	21	F	AML	1st CR		I	>3	生存
33	20	F	CML	慢性期		I	>3	生存
34	17	F	ALL	1st CR		I	>3	生存
35	36	M	CML	慢性期		O	>1	生存

NE: not evaluable Y: 発症 1986年9月

研究ののち 1978 年水平層流式無菌室 6 室の無菌病棟を開設した。これを用いた厚生省無菌室班研究で表 3 の通り, 空中の細菌による肺炎は減少し, 腸内細菌による菌血症は減少しないことが確かめられた⁵⁾。

免疫グロブリンの感染症に対する適応



世界的にも感染症に対する適応が認められている国は少ない。日本での重症感染症に対する適応について再評価試験が厚生省より指定された。当時日本では 10 製剤が市販されていたが, 比較試験を 10 回施行するのは困難と考え, 代表製剤 1 剤による比較試験を行うことが認められ, 10 社共同の臨床試験となった。判定は東大大橋教授のご指導で有効, 無効の判定基準を定めて, 完全なコンピューター判定とし, 症例調査票を判定委員がみることはない自動判定とした。重症感染症の定義も定めるように指示されたので「抗菌剤投与 3 日間無効例」とした。有効率は免疫グロブリン群 (265 例) 61.5%, 対照群 (239 例) 47.3% で有意差が得られた。これにより厚生省は免疫グロブリンの重症感染症に対する適応は従来通りとするとされた (表 4)⁶⁾。

表 3. 無菌室内での急性白血病治療中の合併感染症

Infection \ care	LAF + Clean nursing	LAF	Conventional room
Patients studied	106	99	188
Pneumonia	0	10.1	30.3
Upper respiratory	0	1.0	12.8
Bacteremia	13.2	15.2	18.6
Urinary	5.7	10.1	14.8
Perianal	7.5	7.1	17.0
Stomatitis	1.9	2.0	3.2
Skin	0	1.0	6.9
Deep fungal	0	1.0	9.6
Total	28.3	47.4	113.2

表 4. 厚生労働省通知 (2001 年 8 月 24 日)

- ・再評価試験の成績にもとづき免疫グロブリンの重症感染症に対する適応は従来通りとする

表 5. ガンシクロビル：治験成績

網膜炎	8/8 (2 AIDS)
肺炎	4/6
AIDS	2/3

CMV 感染症に対するガンシクロビルの治験



骨髄移植の早期の最大の感染症はサイトメガロウイルス (CMV) 肺炎であった。これに対する治療剤のガンシクロビルの治験が厚生省エイズ研究塩川班で行われることになり、塩川先生をお願いして入れてもらった。死亡率が高く、しかも診断確定が必要とあって難航したが本剤の採用は緊急に必要なとの意見で私がデータ解析委員となり、骨髄移植 1 例を含む 17 例で治験を終了し、厚生省に申請した。治験が終了すると全国から緊急薬剤供給申請が来て許可を得て供給した。本剤が健保採用になった時には 17 例のデータを補強する 188 例の治療データがえられていた。更に抗原量測定法が九大グループで開発され、Preemptive 治療が開発されて治療成績は一挙に向上した (表 5)⁷⁾。

FN 病名の承認



感染症の治療研究では白血病合併感染症の細菌培養陽性率が低いことが障害だった。培養陰性例は除外脱落とされ、その残りの

全体像が反映されない症例での臨床研究がなされていた。これを是正するには適当な名前を認めてもらう必要があると考え、当時 Klustersky が提唱した febrile neutropenia (FN) を病名として導入することにした。研究会を組織して、アメリカで FN の適応が承認されているセフェピム単独とアミカシンの併用の 2 群で FN を治療し、その成績を Clinical Infectious Diseases に載せた。厚生省には日本血液学会の会長名で FN 病名承認の要望書を出した。困ったのは診断基準だった。発熱はアメリカでは華氏の口内検温で 38.2 度以上、ヨーロッパでは口内検温で 38 度としていた。日本は腋下検温であり、発熱が低くても免疫低下では危険な感染症も多いという意見で 37.5 度としたが、ヨーロッパでは実際はほとんどが腋下検温だと分かって、測定場所を決めずに 38 度とされた。厚生省から 38 度とせよと言われたが、すでに臨床研究が終わっていて今更変えられない。やむを得ず表 4 のような 0.1 度刻みの抗生剤有効率を出して、37.5 度と 38 度との間に閾値は見られないと主張した。また好中球減少も「1,000 以下で 500 以下になると思われるもの」としていたが、これも 500 以下にせよと言われたがこれは G-CSF の適応が 1,000 以下となっており、FN が 500 以下となれば 1,000~500 の間の症例は感染症に入らないので、抗菌剤でなく G-CSF のみ

で治療を受けることになる」と主張した。結局最初の基準通りに FN 病名が承認された (表 6, 7)⁸⁾。

骨髄バンク 造血幹細胞の 適正な供給の推進に関する 法律の制定



2005 年から骨髄バンクの理事長になった。ドナー登録は 40 万人を超え順調であったが、善意の寄付に頼る財政の改善が必要と考えた。国会議員の先生の勉強会が自民公明、民主、および骨髄移植推進議員連盟で計 3 回行われ、骨髄バンク、さい帯血バンク、造血細胞移植学会、と日赤血液事業部から説明があがった。民主党政権末期で国会は空転を重ねたが、この法案は全会派賛成の案件であったことが幸いし、国会最終日に可決成立した (図 1)。

正岡一族



正岡家は伊予の出であるが、河野氏に属し、今治から松山にかけて山城 4 つを持っていた。1585 年に秀吉の四国征伐で滅ぼさ

表 6. FN : 体温別有効率

体温の程度と効果			
Temperature	登録症例	除外症例	7日目の奏効率 N (%)
37.9°C	4	0	3 / 4 (75.0%)
37.8°C	16	1	12 / 15 (80.0%)
37.7°C	9	0	7 / 9 (77.8%)
37.6°C	7	0	5 / 7 (71.4%)
37.5°C	10	0	7 / 10 (70.0%)
Total	46	1	34 / 45 (75.6%)

表 7. 厚生省通知。FN 病名の承認

- ・平成 16 年 9 月 16 日承認
 - ・ 8 月 27 日 厚生労働省の薬事・食品衛生審議会医薬品第 2 部会において「発熱性好中球減少症」を効能・効果に追加する輸入承認事項の一部変更についても了承
- ・CFPM の適応症に『発熱性好中球減少症』が追加承認
- ・診断基準はガイドラインと同様
- ・投与量は 2 G×2 回/日, 14 日間

自・公合同 造血幹細胞移植に関する勉強会開催のご案内

平日頃より大変にお世話になっております。このたび下記の通り、造血幹細胞移植に関する勉強会を開催いたします。ご多忙のところ誠に恐れますが、万障お繰り合わせの上、ご出席を賜りますようお願い申し上げます。

記

【日 時】平成 24 年 3 月 1 日(木) 14:00~15:00

【場 所】参議院議員会館 地下 1 階 B105 会議室

【内 容】一、造血幹細胞移植法(例示)に関して各団体よりヒアリング及び意見交換

- 財団法人 骨髄移植推進財団 正岡 徹 理事長
- [同行者] 同財団常務理事 橋本 明子 血液情報広場つばさ理事長
- 日本さい帯血バンクネットワーク 中林 正雄 会長
- [同行者] さい帯血国際患者支援の会 有田 実智世 理事長
- 日本造血幹細胞移植学会 小寺 良尚 学会会長
- [同行者] 同学会 今村 雅寛 理事長
- 同学会 岡本 真一郎 副理事長
- 大阪府赤十字血液センター 河 敬世 所長

一、造血幹細胞移植における日本赤十字社の取組みについて

- 日本赤十字社 西本 至 常任理事・血液事業本部 本部長

図 1. 国会議員の造血細胞移植法の勉強会

れ、一族四散した。自分のルーツが気になって四国の史跡を訪ねていると、多くの同じ思いの正岡さんに会った。2004年に正岡会を結成し私が会長になり、オリンピックの年ごとに“正岡まつり”を代々正岡家の者が神主を務める高縄神社で行い、前夜祭、史跡巡りを行っている。ニューヨーク、ミクロネシアにも正岡さんがいることがわかり、2016年からはこれらの人も参加するようになった。歴史書「正岡一族」を2回発行した。正岡一族の歌は兄 故・正岡昭の作詞作曲で毎回オペラ歌手が歌っている。今年は正岡美津子が担当する（写真2,3）⁹⁾。



写真2. 正岡一族。歴代幸門城主のお墓

私と大阪



この60年を振り返って思うのは私と大阪のつながりである。偕行社小学校、北野中学（旧制）北野高校、大阪大学医学部、大阪成人病センターと一生を大阪で過ごした。多くの先輩、後輩、先生、友人、共同研究者、ボランティアの人たちに恵まれ、幸せな83年であった。私の兄、故・正岡昭の作詞作曲の「大阪」でこの拙文を終わりたい。

Wi-fi環境で、スマホでこのQRコードを読んでもください。歌がでます（図2）。



祝 正岡870年祭 海と山 正岡家史跡めぐり 平成16年7月18日 於 宗昌寺

写真3. 正岡まつり



図 2. 「大阪」 故・正岡昭作詞作曲

文 献



1) 菊岡秀夫, 正岡 徹, 赤木正志. 消化管内アルコール発酵によ

- る酪酊症の一例. 日本臨床. 1961; 19: 195.
- 2) 正岡 徹. 医者修行. p18. 酪酊症始末記. 医薬ジャーナル. 大阪. 1997年.
- 3) 正岡 徹. 血液病おるおる旅. p15. 医薬ジャーナル. 大阪. 2001年.
- 4) 正岡 徹. 同種骨髄移植の歴史. 癌の臨床. 2013; 59: 3223-3238.
- 5) Ueda T, Shibata H, Masaoka T, et al. Efficacy of Laminar Air Flow room with or without clean nursing for preventing infection in patients with acute leukemia. JPN J Clin Oncol. 1983; 13(suppl 1): 151-157.
- 6) 正岡 徹. ほか. 重症感染症に対する抗菌薬との併用療法における静注用ヒト免疫グロブリンの効果. 日本化学療法学会誌. 2000; 48: 199-217.
- 7) 正岡 徹, 中島 章, 南谷幹夫, ほか. サイトメガロウイルス感染症に対する抗ウイルス剤ガンシクロピルの治療成績. 臨床とウイルス. 1992; 20: 58-70.
- 8) Masaoka T. Recommendations for Antimicrobial use in Febrile Neutropenia in Japan. Clinical Infectious Diseases 2004; 39(suppl 1).
- 9) 正岡一族. 正岡系族研究会. 愛媛. 正岡歴史研究会発行. 2004.