

第23回シスメックス血液学セミナー / 神戸会場での質疑応答

3. 赤血球分野 - 難治性貧血の病態と治療の進歩 -

溝口 秀昭

【司会】 溝口先生には20世紀の赤血球に関する進歩として、輸血の話から悪性貧血のビタミンB₁₂による治療、これは非常に致死的な病気がビタミンの投与によって治るという画期的な進歩だと思います。それから、最後に難治性貧血について詳しい病態、そして治療についてお話を伺いました。いかがでしょうか、質問をいただきたいと思います。

札幌会場さん、何か質問は出ていますでしょうか。

【札幌会場】 札幌会場です。質問者がいらっしゃいます。

【質問者】 再生不良性貧血がクローン性の腫瘍の可能性があるということをおっしゃったのですが、その場合、造血幹細胞がアポトーシスを起こしているという考え方でよろしいのでしょうか。

【溝口】 考え方はそうかもしれませんが、実際にアポトーシスを証明されている例は、不応性貧血の場合の血球減少の病態としてアポトーシスが大きく関係しているということが言われています。再生不良性貧血でもかなり未熟なところまでで、それから下の成熟したものの全部アポトーシスを起こしている可能性は大いにあると思います。

【質問者】 どうもありがとうございました。

【司会】 今の質問に関連して1つ伺いたいのですが、PNHというのは非常におもしろい、後天性に遺伝子異常が起こる病態だと思うのですが、PIG-A遺伝子に異常が起こったら、異常なクローンが正常なクローンよりも優位に立って増えてくるわけですね。普通単純に考えると、異常な赤血球は補体に対する感受性が高いので生きるために不利だと思うのです。ところが、欠点を持った赤血球が優位になってどんどん増えてくることはどのよう

に考えられているのでしょうか。

【溝口】 それが今の一番大きなテーマでありまして、確か、ノックアウトをしてもなかなか同じような病態にならないのです。PIG-Aを持った細胞がどんどん凌駕してくる理由が一番の問題で、むしろ残るのではないかと考えている。T細胞の攻撃に強いのではないかと。他の幹細胞もある程度いろいろなかたちでやられている患者が多いわけですから、それが逆にPNHのPIG-Aの遺伝子の異常を持ったクローンの方がT細胞の攻撃に強く残っているのではないかとということを班会議でちょっとおっしゃっていました。

【司会】 そうすると、メカニズムは不明けれども、何かそういうことがあるのではないかとということですね。

【溝口】 ええ、それでむしろ凌駕しているように見える。

【司会】 神戸会場から1つ質問があります。

(質問) 悪性貧血の治療回復期に鉄欠乏性貧血になる場合があるのはなぜですか。

【溝口】 悪性貧血の場合、鉄欠乏はビタミンB₁₂治療すると必ず起こってきます。その原因は、造血が戻ると、やはり体全体の鉄は足りなかったのでしょうか、使われてしまって鉄欠乏になるのだと思います。私の経験では、悪性貧血、いわゆる内因子の欠乏した悪性貧血では多くの場合最初の1回だけ鉄を提供すると、後はビタミンB₁₂の投与だけで鉄は補充しなくてもいいように思います。ただ、同じような病態で、胃を切除したことによる鉄欠乏があるのですが、その場合、ビタミンB₁₂を注射して回復した時は、当然、造血が亢進して鉄が使われて、一時的に鉄欠乏になります。またしばらくすると鉄が必要になることが多いのです。鉄欠乏の程度が、胃切除の

場合は当然鉄の吸収もその後ずっと回復しませんが、悪性貧血の場合は鉄の吸収は回復するような印象を持っています。しかし、その機序はよくわかりません。

【司会】 先程、PNHと再生不良性貧血とMDSの中のRAというのは非常に境がはっきりしないというか、病因的にも近いし、あるいは治療も免疫抑制療法がRAにかなり効くということが最近わかってきたと言われたのですが、そうすると、昔、例えば再生不良性貧血というのは何かdrug inducedではないかとよく言われていましたね。そういうものは最近あまり見られていないのですか。今の再生不良性貧血(aplastic anemia)は、ほとんどが本態性のものでしょうか。

【溝口】 一時、クロラムフェニコールとか鎮痛剤の一種が原因ではないかとアメリカで言われ、日本でもその報告を受けて、日本では十分証明できなかったのですが発売中止になりました。そのせいかわかりませんが、明らかな薬剤性という、抗ガン剤は別でしょうが、それ以外の薬剤による例はあまり報告がないように思います。多くの場合、肝炎が相変わらず残っていますが、それ以外の例は非常に少ないのではないかと考えています。

【司会】 今おっしゃった肝炎後のaplastic anemiaの発症機序はどのように考えられているのでしょうか。

【溝口】 肝炎後のは、かつては他の再生不良性貧血に比べて非常に劇症で、骨髄移植をしないと助からないと言われていたのですが、今では免疫抑制療法をすればほとんどの例が治ります。やはりTリンパ球にウイルスが異常を起こして、それが自己免疫的な機序でCD8のリンパ球が幹細胞を抑制しているというのが今の考え方です。そのCD8のリンパ球がなぜウイルス感染に伴って起こるかという機序はまだ十分に解明できていません。cytotoxic Tが出るという証明はいくつか報告があります。

【司会】 神戸会場から1つ質問が来ました。これは実際の症例なのですが、日本が高齢社会であることを証明しているような症例です。

(質問)98歳の女性で、1年前に汎血球減少で輸血のみの治療をされている。骨髄の所見は正形成から低形成、若干の異形成を認め、MDSと診断されています。現在白血球が500、赤血球が180万、血小板が2,000である。この場合に、ステロイドパルス療法あるいはその他の治療法は、副作用も含めて期待できるでしょうか。

【溝口】 外科の手術もそうらしいのですが、年齢で人間は決められない、まさに生活年齢と本当の年齢とはかなり個人差が大きくて、やはりPS(パフォーマンスステータス)がいい、アクティブに活躍される方であれば年齢を超えて若い人と同じように治療していいのではないかと私は考えています。老人外科というのも、昔授業で受けたときもそうでした。

【司会】 先程、ビタミンB₁₂欠乏による悪性貧血の話がされましたが、同じように巨赤芽球性の貧血で葉酸欠乏によるというのはよく教科書などに書いてあるのですが、日本ではあまり見られていないという意見もあります。先生のご経験ではいかがですか。

【溝口】 葉酸欠乏の人はたった一人だけ経験し、臨床血液学会雑誌に報告しました。葉酸欠乏は、偏食している、野菜を食べない、妊娠を繰り返すと胎児に葉酸を取られてなる等です。海外ではアルコールが多いのですが、日本はアル中はその多くないということで少ないのです。

私の経験した例は24~25歳の主婦でしたが、3年間続けてお子さんを産んだのです。その後すごい貧血になって担ぎ込まれました。末梢血には網赤血球がなく、骨髄を調べたら過形成で、megalo blastic changeで、非常に著明な巨赤芽球性貧血だと思います。妊娠を毎年繰り返しているということと、当時たしか葉酸も測ったと思いますが、低かつ

たと思うので、葉酸を投与したり、ポリアミンを1日3錠くらい飲んでいただいたところ、急激に網赤血球が増えてきて貧血は改善したのです。ところが、そこでまた気が付いたのは、網赤血球が一向に下がらないのです。よく見ましたら、赤血球の形態が球状赤血球でありまして、もともと遺伝性の球状赤血球症があって、これは当然葉酸欠乏の原因として有名でそれだけではなかなか起こらないのですが、溶血があると造血が亢進して葉酸が使われてしまう訳ですが、そういう女性が続けて妊娠をしたために、いくつか重なって初めて起こったのだらうと思います。

そのあと文献をいろいろ見ましたら、なかなか1つだけでは起こらないようで、2つくらい要因が重なって起こった例がもう1つあります。非常に少ないことは少ないと思います。ただ、葉酸欠乏を診断して得意になっていたらもう1つあったという非常に貴重な経験をしています。

【司会】 次も神戸会場からの質問です。

【質問】 長年、再生不良性貧血でフォローしていた患者さんで10代のときに診断がついているようですが、お父さんが最近RAを発症したのですが、何か遺伝的素因が考えられるのでしょうか。

【溝口】 お父さんがRAでお子さんもRAという経験はありますが、今のはRAと再生不良性貧血、やはり似たような病気のように思います。その要因として幹細胞の障害と素因というのは、いわゆるT細胞の自己免疫的な変異を起こすという素因がかなり関係していると思うので、そここのところがかなり共通していると思います。

それから、幹細胞の障害が共通しているかどうかはなかなか難しいと思いますが、親子でMDSの方の経験では同じ染色体異常がありまして、それは共通の遺伝子のやられやすい素因というのがあるのではないかとその時は思いました。その患者さんもありうるの

ではないかと思います。

両方の面ですね、自己免疫的な素因と、幹細胞の変異しやすい、いわゆるガン抑制遺伝子が欠けているとか、そういうことでしょうか。もしくはフラジャイルなどところがあるとか、そういう素因が遺伝している可能性はあると思います。

【司会】 MDSと遺伝子異常(遺伝子変異)と言えば、MDSでも予後の悪いものはかなりの割合で急性白血病になりますね。それは遺伝子異常あるいは遺伝子の不安定性で説明されているのでしょうか。白血化するものですね。

【溝口】 そうだと思います。遺伝子異常が蓄積してくるのだと説明されています。もともと弱い、不安定性のある人にそれが経時的に外からの要因、中の要因もあるかもしれませんが、蓄積していつか発症すると考えられています。

【司会】 一般にMDSから白血病になったときは治療に対する反応性、治療成績が悪いですね。それはなぜでしょうか。

【溝口】 おそらく骨髄移植であれば同じかなと思うのですが、ちょっと化学療法をやった経験では、RAEB-tという非常に白血病に近い、Blastが30%以上ある例で思い切って治療すると結構寛解に入りますが、RAEBというのはほとんど寛解に入った経験がないのです。考えているのは、RAEBというのはおそらく長い間、いわゆる慢性の白血病のように異常クローンが非常に多数出ていて、その中の1つが白血病化したので、化学療法で急性白血病になった部分をやっつけても戻るところは慢性白血病みたいなところ、いわゆる1つ悪性度が進んでいるところに戻るのはないかと考えました。

RAEB-tの方は、RAEB-tという診断しても経過がちょっとはつきりしないので、急性白血病になりかかっているところを捕まえていて、ノーマルなクローンがいっぱい残ってい

るのではないかと考えているのですが, 案外経験的にはRAEB-tの方が化学療法に反応しやすく, RAEBの方がしにくい。だから, RAEBの方がむしろ慢性白血病の急性転換的な考えで, RAEB-tの中にはかなり急性白血病の初期段階を見ている例が多いのかなと考えています。

【司会】 その他いかがでしょうか。はい, どうぞ, 中原先生。

【中原】 白血病の治療においては, いわゆる形態と表面マーカーの診断と遺伝子診断が三位一体となってされている訳ですが, 赤血球系のいろいろな疾患の成績をお示しいただきましたが, 例えば, 形態などでも非常に診断的価値があるわけですね。それから, 遺伝子診断が最近ずいぶんされてきたということなのですが, 赤芽球も含めて, いわゆるマーカーとしてはglycophorin Aがありますが, その他にあまりこれといって開発されていないように思うのですが, 今後そのようなものを開発して診断的価値があるのかどうか, その辺の先生のご意見を伺えればと思います。

【溝口】 おそらく欠乏症に関してはないように思うのですが, 一番キーになるのは最後にお話しした内因子性貧血だと思います。PNHやaplastic anemia, MDSの診断は, 最近非常に悩まされます。特にMDSでも骨髄が低形成のRAとか, MDSかと思ったらPNHだったとか, aplastic anemiaかと思ったらPNHとか, その辺の関係が分けにくいという結論なのですが, そこが今一番問題だと思います。

PNHに関しては, 必ずCD55と59を測って%の低い, なかなかゼロというのはないので, 70~80%か90%くらいでも低いかなとか, いろいろ悩みます。Ham試験, Sugar water試験は全然出ないのにそこだけ低いとやはりPNHクローンがあるかなという気がしますが, PIG-A遺伝子の検索がまだ一般化されていませんが, それがどこでもできるようになるとありがたいという気がします。それから,

aplaに関してはまだ遺伝子異常は捕まっていませんが, glycophorin Aその他のマーカーでは, ほとんど積極的に診断する方法はないように思います。将来遺伝子の異常が見つければ別です。MDSに関しては, Monosomy 7とか, 既知の頻発する遺伝子染色体異常はFISH法などで必ず調べるようにしていますが, 遺伝子レベルで59 - とか Monosomy 7を伴う遺伝子が捕まりだせばもっと診断は簡単なと思います。

病態の解明とともに並行する問題でしょうが, その辺の開発がぜひ必要になっています。今のところ3つの問題に悩まされると, やるのはCD55, 59, Monosomy 7とか, フェロカインेटイクスもかなり役に立つと思っていたのですが, 低形成になった3群はPNHの低形成だったりMDSの低形成だったりして全く区別がつかないのです。後, 骨髄のMRIが有効だというのでやりましたが, 境目にあるようなのはほとんどわからない。だから, 最終的には3つの病気の特徴的な遺伝子が見つかって, それを検査レベルでできるようになれば今のような悩みはなくなる気がします。ただ, 治療法が同じであれば分ける必要もないということにもなるのですが, その辺が今悩んでいるところです。今それをDNAチップでやるかという試みも場所によってはあるようです。

【中原】 もう1つよろしいですか。最近, 網赤血球(reticulocyte)が機械で簡便に測れるようになりまして, 従来は我々も非常に苦労して, 視算法でやっていた時にはずいぶん時間がかかったのですが, 最近はそのが簡単にできるということで, 各施設によって違うと思うのですが, それが利用されてかなり多く検査をされるようになってきています。今後, 実際の診断や治療などの臨床面にかかり反映させていった方がいいのか, その辺はいかがでしょう。

【溝口】 網赤血球の検査は貧血の診断には欠

くべからざるものだと思っています。特に絶対数を必ず計算する必要があるわけで、女子医大では網赤血球のところに%と絶対数の両方を返信に書いています。網赤血球が3%でも赤血球が100万であれば掛け算すると3万で、正常値が4万から8万という網赤血球に比べれば低い訳ですから、そうすると溶血や出血ではなく産生の低下という診断になるわけです。一番簡単で一番大事な検査ではないかと私は思っています。

【中原】 ありがとうございます。

【司会】 1つ、3者を分けにくいということに関することですが、再生不良性貧血で染色体異常があるものが報告されています。MDSとの鑑別でどの染色体異常なら再生不良性貧血と診断して許されるでしょうか。

【溝口】 昔から再生不良性貧血で出ると言われている染色体異常があり、この前、日本と米国とヨーロッパの専門家が集まってコンセ

ンサスミーティングをやったのですが、そこでもやはり出ると考える人もいました。例えば8 trisomyとか、それが一番よく出てくるのですが、8 trisomyが出た時にMDSであるという考えを持つ人もいます。

私の個人的な考えでは、かなりクローナルな染色体異常が出る場合はMDSと考えて、再生不良性貧血にそれが出たと考えない方がいいのではないかと私は思っています。ただ、例えば30個分析して1個出た、2個出た、という時にそれをどうするかという問題はあろうと思うのですが、数だけではなかなか言えないと思うのですが、かなり特徴的な染色体異常があるということはやはりMDSと考えた方がいいのではないかと私は思っています。これは今後の問題だと思いますが。

【司会】 どうも、溝口先生、長時間、大変ホットな注目される話題をありがとうございました。

[後日ご回答をいただいた質問]

【質問】 明らかな悪性貧血に対して、注射ではなく経口でビタミンB₁₂を投与して(かなり大量に)有効と思われた症例を経験した事があります。診断に問題がないとすればどのように考えるべきか？

【回答】 MinotとMurphyの仕事でも明らかに、生の肝臓を食べることで悪性貧血は改善しています。つまり、内因子がなくても大量にビタミンB₁₂を経口投与すれば少しは吸収されることを示しています。

【質問】 AIHAに対する治療はステロイド療法ということですが、Hb低下により輸血が必要になった時、DAT陽性の患者に輸血することに対して標準的な指針があるのでしょうか？その時の輸血による副作用は？

【回答】 輸血の型は決定が困難な場合が多く、できるだけ避けることが望ましいと思います。輸血してもすぐ溶血し、ヘモグロビン濃度が

低下することがほとんどです。どうしても輸血しなければならぬときは、一番合っているような血液を副作用を見ながらゆっくり輸血します。

プレドニンは通常1mg/kg投与しますが、一週間投与して有効でない場合は2mg/kgに倍量して有効だった事があります。Wintrobeの教科書にも同様の記載があります。早期に脾摘を考慮する必要があります。

【質問】 難治性貧血の一つとして、寒冷凝集素症の重症例があると思いますが、47歳男性で monoclonalなIgM type高titerのcaseをfollowしています。30mg/dayのPSL投与を試みましたがno responseでした。抗体吸着などが実用できればとも考えましたが、実用可能でしょうか？現実的な治療法で何かよい方法はありませんか？

【回答】 マクログロブリン血症に伴う寒冷凝集

素症は2例を経験し、冬の時期に寒冷を避けるように指導しております。

寒冷凝集素症を伴わないマクログロブリン血症では、貧血がひどくなった時にメルファラン2mgとプレドニン10mgを毎日経口投与し、貧血が改善した経験が3例あります。寒冷凝集素症を伴うマクログロブリン血症も同様の治療を試みる価値はあります。

【質問】 悪性貧血において、抗胃壁細胞抗体陽性患者で内因子が不足している場合、ビタミンB₁₂の血中濃度は十分にあって、ane-

mialになると思うがその際の治療法は？

【回答】 ビタミンB₁₂を筋肉注射すれば血中のビタミンB₁₂濃度は高くなり、それが直接骨髄の赤芽球に利用されるので、貧血は改善すると思います。

【質問】 Pfg-A遺伝子には変異の箇所がいくつかあるようですが、変異の箇所により重症度が異なるのでしょうか？

【回答】 変異にはいくつかの種類があることが報告されています。それと重症度との関係は研究されていません。