

第23回シスメックス血液学セミナー / 東京会場での質疑応答

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】 まず最初は、自己免疫性の溶血性貧血に関する質問です。

(質問) 赤血球の膜上には非常に多くの抗原があると思いますが、それらすべてについて自己免疫性疾患は見出されていますか。例えば、血液型のMN型抗原などに対するものとかその辺はいかがでしょうか。

【溝口】 自己抗体が自己免疫性溶血を与えるのですが、いわゆる温式の抗体、冷式は結構分かってまして、i、l等分ってます。温式については、海外ではRhの抗原がかなり言われてまして、我が国でも調べられています。かつては海外のようなRhの特異症はないと言われていたのですが、調べていますと、結構Rhの特異性のある例がありました。それを現在、自治医大の梶井先生のところ集めて検索しております。徐々に、いろんなことが明らかになるとは思いますが、今知っている範囲ではその程度です。

(質問) 貧血の動物モデルはありますか。

【溝口】 そうですね。いっぱいありまして、有名なものがWWBやSLSLD、それは結局Stem Cellファクターというファクターの欠けているもの、あるいは遺伝子、レセプターの欠けているマウスです。それが異常代表的な貧血のモデル、特に再生不良性貧血類似のモデルマウスとして、前から研究の対象となっています。最初よく分からなかったのですが、今ではそれが造血因子の、いわゆる大本のstem cellに働くstem cellファクターの欠けているマウスと、それからレセプターの欠けているマウスである、ということが分かっています。人間でもそういうものがあるかどうかを今調べられてますが、今のところはそういう報告はありません。それ以外にも再生不良性貧血類似のマウスはいろいろ報告がありま

す。それから溶血性貧血もあります。先程お話しした、いろんな赤血球系の酵素欠損のマウス等いろいろありますし、HSに近いマウスとか、そういうマウスモデルもあります。

【司会】他に、どなたか質問はありませんでしょうか。

溝口先生は厚生省の造血障害研究班の班長を6年間されてまして、この分野では非常に多くの情報をお持ちです。

先生、では質問が出てくる間、私から少し伺いたいのですが。

難治性貧血の中でも再生不良性貧血については昔から薬剤との関係で、ごく古くはクロラムフェニコールなどとの関係が指摘されてきました。昔の日本とか、あるいは現在でも使用量の多いところでは多い、というようなことで。その因果関係というのは現在どのように考えられているのでしょうか。

【溝口】 何とも言えないですが、海外の報告では、最初は有意にクロラムフェニコールを使っている人に発生率が高い、という報告がありまして、それが日本でも問題になって私たちが班長をやっているずっと前の班で調査が行われました。実際にはアメリカで言われている様な、はっきりした統計的な差が出てこなかったのが現状です。ただし、厚生省としては、海外でそういう報告があるということで、クロラムフェニコールはご存知のように現在発売されなくなっています。それ以外にもいくつかの鎮痛解熱剤など、確か高齢者に悪いのではないかと、という報告が海外でありまして、日本でもいくつかやめた薬があると思えます。ただ、日本で明らかに、疫学的にエビデンスとして証明されたものはないと思っています。

【司会】 再生不良性貧血はそういうことなので

すが、最近のようにMDSと、それからPNHも非常に近縁だということになりますと、MDSと薬剤との関係とか、PNHと薬物歴とか、その辺はいかがでしょうか。

【溝口】 PNHははっきりした薬剤との調査、症例が少ないせいもあってないのですが、MDSは世界中で調査を行われてまして、特に有機溶媒との関係はかなりどこでも言われていることです。いわゆる白血病で言われていることに近いものではないかと思いますが、それは有意差が出た報告が結構あります。それから、我が国では毛染めが疫学調査に出て来まして、それはだいぶ問題になったのですが、染毛の毛を染める工業界から通産省を通して厚生省に来たりしまして、実際にデータとしては一応ポジティブに出た結果であります。アメリカでもそのことはかなり興味を持たれており、血液系の腫瘍、リンパ腫等との関係をJohns Hopkins大学のグループが大変興味を持って、向こうは直接面接をします。毛染めの標本をたくさん持っていき「これを使っていますか」「これを使っていますか」というようなことをやっているそうですが、まだその結論が出たとは聞いていません。しかし、いろんなDNAを損傷するような薬剤、有機溶媒というのは前から知られてまして、その取扱者は年に1回は血液検査をする必要がある訳ですから、前白血病であれ、MDSではいろんなデータが出ています。

(質問) 肝硬変+肝ガンの患者に、汎血球減少、再生不良性貧血をきたした例があったのですが、両疾患には何か関連あるのでしょうか。

【溝口】 いくつかの可能性がありますが、肝障害があるといろんな薬物代謝が落ちますし、肝炎後の再生不良性貧血の場合にそれが一番疑われます。多くの場合は肝炎が起こってだいぶ立ってからの発症を肝炎後と言っている訳です。今お話のような例は、現に肝硬変があって肝ガンがある訳ですから、肝代謝

がかなり落ちており、いろんなお薬を飲まれたり、それからいろんな環境因子にさらされる、という場合に、解毒機構が起きて、それが骨髄抑制に働いている可能性は十分あると思います。

汎血球減少が肝硬変の時にわかりにくいのは、脾臓がたいてい大きくなっていて、プーリングがありますので、どの程度の再生不良性貧血なのか、ということがなかなか分かりにくいのは経験します。でも、再生不良性貧血と現に診断されたのであれば、今申し上げたような可能性が1つある。

もう1つ考えるとすればウイルスですね。肝炎の原因となるウイルスによる、肝炎後の再生不良性貧血があります。それで、肝炎後の再生不良性貧血はnonA, nonB, nonCと言われているまして、Gなんかみんな調べたのですがあまりはっきりした関係はないのです。ですけどもC型、その他B型でも再生不良性貧血は起こったという報告はあります。

(質問) MDSと年齢との関係はあるのでしょうか。老人で多く見ますが。

【溝口】 ええ、最初に、pre Leukemiaを集めたグループがあるのですが、そうすると圧倒的に高齢者で、男性に多いですね。男性に多い理由はよく分かりませんが、恐らく遺伝子上に積み重なっていくことが、MDSの発症に関係しているのではないかと、いうふうに考えています。

【司会】 先生ご自身で経験されたMDSの患者さんで一番若い方というのは何歳くらいですか。

【溝口】 我々、成人しか見ないものですから、一番若いというと、先程お見せした例で27才、というのがありましたけど。小児科病医から最近報告がありますので、高齢で多くなることは多くなるでしょうけれども、子供にもあり得ることだと思います。

(質問) MDS、特にRAEB, RAEB-Tにおいて頻回輸血をしている患者で、病態の悪化に伴

いクロスマッチで異常反応が見られることがよくあります。治療により病態が鎮静化すると、その異常反応も見られなくなるのですが、これは免疫異常等によるものなのか、それとも血球の異常によるものなのでしょうか。

【溝口】 MDSと免疫異常を調べたことがあります。それは兵庫医大の垣下先生の所も調べていらっしゃるし、我々も、この前血液学会をやったときの会長講演の準備でちょっと興味を持って調べたのですが、非常に頻度が多いです。クームス陽性や、抗グロブリン血漿は結構多くありますし、自己抗体の出現も結構ありますので、やはりその病気本体によるものではないかと考えています。それが、先程からお話している、自己抗体がBの問題であります、大本にTもあるかもしれないし、自己免疫疾患自身がどっちの原因がよく分かっていない訳ですが、そういう病態がMDSにはくっついているというふうに考えています。

【司会】 私もちっと理解しにくいですが、クロスマッチで異常反応が見られるというのは、これは血液型のクロスマッチということでしょうか。うまくクロスマッチ出来ないということなんでしょうか。

【溝口】 自己免疫性溶血性貧血の時にはよくそれが見られると思うのですが、そういうことがMDSで起こるかも知れない、従事したことかな、と今想像したのですが、

【司会】 現在、難治性貧血の治療についてかなり、病系別、あるいは重症度別に、何から始めてどういうふうに進んだか、というアルゴリズムのような、ガイドラインのようなものが出来てまして、かなりこれは進歩して来たと思うのですが、これ以上、治療面で進歩するとすれば、どういうようなところがあるのでしょうか。

【溝口】 MDSもPNHも、再生不良性貧血も同じで、同じような方向で行くのであれば簡単だと思います。重症度ドナーがいれば移植

するし、1番のポイントは免疫抑制療法が全部に使えるかどうか。再生不良性貧血とPNHはもう使える、PNHは使えるようにしたのですね。最初は結構抵抗して、PNHだけではとても通らない訳ですが、再生不良性貧血を特殊系にしたものですから、もう自己免疫疾患の、いわゆる免疫抑制療法が自由に使えるようになったので変わらない訳です。1番のネックはMDSでありまして、MDSに我々ももう、RAは特に免疫抑制療法を使いたいのですが、恐らくなかなか抵抗があるのではないかと思います。その辺がクリアになれば、あまり差がなく、まず免疫抑制療法をやる、というのがいいと思うのですが。その辺が混乱するようであったり、またさらに細かく分かれてくると、やはり遺伝子のレベルでの診断がかなり大事になってくるのではないかと。やはりMDSかそうでないか、MDSの特徴的な遺伝子が見つければ簡単ですし、再生不良性貧血の遺伝子が見つければ簡単ですし、また、PNHのPig-A遺伝子の検査がもっともっと普及するという事が起こってくれば、その辺のところでもうちょっと細かい治療指針ができてくる可能性があると思います。更にもう一歩進めば、遺伝子治療ということに進むのではないかと考えています。

(質問) サイトメガロウイルスを始めとするウイルス感染は、リバーシディスファンクションの他のミエロサプレションも起こし、汎血球減少を起こすことがあります、そのメカニズムについて教えてください。

【溝口】 それはよく分からないのですが、慶應大学のグループが、マウスにサイトメガロウイルスを、池田先生のグループだったと思いますが、感染させて血球現象を起こさせた実験があります。ちょっと細かい機序は分かりませんが、恐らく実験されたワーキングハイポジシスの中にはnonA, nonB, nonCが再生不良性貧血の原因とされている。その原因の1つとしてサイトメガロウイルスを考えて

実験をされたのではないかと想像しているのですが、nonA, nonB, nonCによる肝炎後の再生不良性貧血の原因として、サイトメガロウイルス等も考えていく必要があると思います。また、サイトメガロウイルスには関係ないのですが、肝炎後の再生不良性貧血はもう例外なく自己免疫的なリンパ球, CD8ポジティブのリンパ球が絡んでいる, という報告があります。調べた範囲で、全部それが抑制的に働いて、昔は骨髄移植しなければいけないと思っていましたが、強力な免疫抑制療法が出てからは免疫抑制療法でみんな良くなるのです。ですから、機序としてはcytotoxic T細胞の出現ではないかと思っていますけども。サイトメガロウイルスそのものがそうかどうかは分かりません。

(質問) 先程、肝硬変の時のパンサイトペニアの話がありましたけども、肝硬変の非代償期に起きる貧血のメカニズムについて教えてください。

【溝口】 いろいろな可能性があると思いますが、二次性貧血と称されるものの機序は、すべての貧血の起こる機序をすべて考える必要があります。一番最初はエリスロポエチンの酸性の低下, Stem Cellの障害, 成熟障害, 最後はプーリングだと思えます。その殆どの機序が、二次性貧血と言われるものには少しずつ絡んでいると考えています。

(質問) ウイルス感染症の時にモノサイトーシスが起こる。このメカニズムでは、どうしてその異型リンパ球が増加するのでしょうか。

【溝口】 BとTとあって、最初に感染するのは、Bですね。それに反応するTが増えてきてそれが異型リンパ球だ, という報告があったと思えます。

(質問) 先程の遺伝性の球状赤血球症に関するのですが、摘脾しているにも関わらず小

型の球状赤血球が多数出現している症例を経験しています。47才の女性の患者さんですが、本当にHSだったのか疑問です。このような場合は副脾の存在などを考えるのでしょうか。

【溝口】 HSは摘脾してもHSの本体は治らないで、壊れるのが止まるだけですから、球状赤血球はそのまま残っています。ですから、今のはそれでいいと思います。それで、貧血が改善しないときは副脾の存在を考えた方がいいと思います。あともう一つは、葉酸の欠乏で、溶血性貧血は葉酸の欠乏が起こりやすいので、その欠乏も考える必要があると思います。

(質問) 今日のお話には出てこなかった疾患なんですけど、ヘモクロマトーシスでマルクを行う意義は。骨髄像で特徴的なものはありますか。

【溝口】 ヘモクロマトーシスでマルクを診断の目的にやったことはありませんが、恐らく組織鉄は多くなっていると思いますので、鉄染色をすればマクロファーというのがどういふふうに取り込まれていても鉄は多くなると思えます。ただ、診断的には少なくても、エコーとか、心エコー、その他のエコー、あるいはCT等が非常に輝度が高まっていますし、診断的意義は大きいと思いますけど。

【司会】 先生、最後に1つ教えて頂きたいのですが、本日お話になった難治性貧血をひっくり返して今、日本に何人くらい患者さんがおられるのでしょうか。

【溝口】 再生不良性貧血がだいたい5,000だと思います。で、MDSは3,000と統計がありますが、合わせて10,000弱ですね。

【司会】 それでは先生、大変長時間ありがとうございました。(拍手)