

第24回シスメックス血液学セミナー / 質疑応答

1. ウイルスと血液腫瘍

内山 卓

【司会】 まず、東京会場から質疑応答を受けますのでよろしくをお願いします。

【質問者】 立証のラポデータを見ていると高カルシウム血症がかなり目立ちます。その際、副甲状腺ホルモンが増加しているということが本に書いてあるのですが、そのデータ自身が8くらいから20になったり15になったり、短期間のうちに変動が激しいのですが、その辺のメカニズムをお教え願えないでしょうか。

【内山】 ATLの高カルシウム血症、今一番メカニズムで考えておりますのは、ATLの腫瘍細胞が、PTHrP (parathyroid hormone-related peptide) というホルモン様ペプチドの異所性産生です。そのことによって高カルシウム血症が起こるだろうと考えております。それにもやはり、Taxが関係しているだろうと考えております。個々の症例ごとに、例えば発症したときに高カルシウム血症が見られないのに、経過中に高カルシウム血症になるとか、症例によって異なりますが、それがどうしてかはよく分かってはおりません。まったく同一患者で同じクローンであっても、経過中で動きます。

【質問者】 どうもありがとうございました。

【司会】 それでは神戸会場どうぞ。

【神戸会場・河】 会場から2つ質問をいただいております。これは非常に難問のように思われます。

【質問】 1つ目は、ATL細胞の核形態の異常を発現するメカニズムについてお教えください。2つ目は、EBウイルスは一般的にはB細胞に感染するわけですが、T細胞やNK細胞の白血病などリンパ腫が起こるメカニズムはどういうふうに理解したらいいのでしょうか。

【内山】 1つ目のご質問に関しては、大変興味

はありますが分かってはいません。

それから2つ目のご質問には、河先生に答えていただいた方がいいのではないかと思います。

【司会】 神戸会場の河先生、内山先生から先生の方にといいことでございますが、いかがでしょうか。

【神戸会場・河】 EBウイルスのレセプターを一番持っているのがBリンパ球ですので、Bリンパ球に一般的に感染が成立します。しかし、頻度は非常に少ないのですが、Tリンパ球やNK細胞にも感染します。類似のレセプターを持っていることもはっきりしていますし、最近HLAのクラスIIが高レセプターということも言われていますので、いわゆる感染するということが先行するのだと思います。

【司会】 内山先生、よろしいでしょうか。それでは私の方から。

今いろいろなウイルスと癌についてのメカニズムを非常にわかりやすくご説明いただいて、代表的なウイルス発癌ということでEBVとHTLV-1を教えていただき、大変よくわかりました。

ただ、1つ質問があります。先生のお話の中で、今話題になっているいろいろなタイプが出てきました。HTLV-1に関しては人によってくすぶり型とかその型、あるいはほかの神経系に來たりするなど病型が異なる。また、EBVに感染した人の全部が癌化するわけではないという、いわゆる個体による差についてです。例えば、ウイルスの方のパリアントのフォームがあるのか、あるいは宿主の方に何らかの違いがあってそういった個体による差が出るのだと思いますが、それについて分かっていることがあれば少しお教え頂けま

せんか。

【内山】 一般的には初めのスライドで私が示したように、ウイルス性疾患の病態を規定している大事なファクターの中に、ウイルス自身の問題があります。すなわち、同じタイプのウイルスであっても種族が違ふと病状の違い、経過の違いが起こり得ます。EBウイルス、それからHLタイプ に関して、なぜ同じウイルスが違ふ組織の腫瘍を起こすのか、あるいはHLタイプ に関しては、一方では白血病を起こし、一方は神経系疾患を起こし、目の疾患が起こるのは何故かということに関しては、今はどちらかというホスト側の違いで考えられており、そういう報告が多いと思います。

ウイルスそのものが違ふという報告に関しては、例えばHLタイプ に関してはそういう報告は今のところないと思います。HAMのウイルスを起こすウイルスと、ATLを起こすウイルス、あるいはHEを起こすウイルスが違ふというような報告も今のところないと思います。それからATLに関して急性型、リンパ腫型、慢性型などで、そういう意味での違いがあるということはないと思います。しかし、欠損ウイルスの出る頻度などということに関しての報告はございます。

【司会】 ありがとうございます。他にどなたかご質問はありませんか。大変すばらしいお話だったので皆様方圧倒されているようでございます。

神戸会場いかがでしょう。

【神戸会場・河】 私の方から2,3質問よろしいでしょうか。

一般的には、ウイルス感染は、ウイルス粒子がターゲットの細胞に感染して感染が成立すると思うのですが、このHTLV- の場合は、たしか細胞相互作用で感染が成立すると以前教えていただいたような気がしています。今日午後からHIVの話がありますけれども、非常に抗ウイルス剤が有効だといわれ

ているのですが、ATLに関してはあまり抗ウイルス剤の開発が進んでいない原因の一つがそこにあるのかということが1つです。

もう1つは、感染予防法が確立されていますので、いずれHTLV感染は根絶できるのではないかと予想させると思うのですが、いつ頃になれば地球上から、あるいは国内からそのキャリアがなくなるだろうと先生はお考えでしょうか。

【内山】 初めの質問の感染に関しては、事実としては感染した細胞が入ることによって感染は成立しているのです。母子感染にしても、母乳を介する感染にしても、輸血にしても、夫婦間の感染にしてもそうです。ですから、その辺の本当のメカニズムはまだよくわかっていません。特にHLタイプ のレセプターもずっと研究されてきたのですけれども、まだわかっていないという状況です。やはり、感染した細胞が入ることが個体間の感染成立には大事だと考えていると思います。ウイルスだけで感染が実際に成立するかしないかに関してはまだよくわかっていないと思います。感染としては細胞を介しての感染が大事ではないかと考えていると思います。抗ウイルス剤の開発に関して、HLタイプ に関してはほとんど進んでいないと思います。

それから2つ目のHLタイプ がなくなるかどうかということに関しては、確かに日本では、九州の長崎のグループなどにおいて、抗体陽性のお母さんの母乳を子どもに与えないという感染防止策がかなり効果を上げて行われてきております。疫学調査でも若い人の感染率は以前よりは下がってきていますので、将来的にはどんどん減っていく可能性は日本の場合は高いと思います。

それから輸血による感染は、日本の場合はほとんどもうないと考えていいと思います。唯一残っているのは夫婦間の感染ですが、それはそう簡単にはなくならないかもしれません。ただ、減っていくことは事実だと思いま

す。いつ頃になったらなくなるのかということに関しては、私自身今の時点ではわかりません。

【司会】 よろしいですか、河先生。

【神戸会場・河】 はい。ありがとうございますました。

【司会】 まだ時間がありますので、私からもう一つ。

治療に関して、今話題になっている前処置を強く行わない骨髄非破壊性移植、いわゆるミニ移植が大変よく効いたという興味深い症例を示され、今後ATLに関しては、このミニ移植も一つの有用な治療法になるだろうというお話でした。

そこで質問ですが、このEBVへのミニ移植の適応はどのような場合に考えるべきなのか。また、ATLへの移植で、私どもが一般的に懸念するのは移植による長期の免疫不全によるウィルスの再活性化にどう対処したらいいかお教えてください。

【内山】 鼻に出たNKリンパ腫でミニ移植を行った例は、今のところは非常にうまくいっているわけです。私の一つの考え方は、ウィルスが関係しているような腫瘍の場合は、広い意味でのGVL効果というか、その免疫を利用したような治療というものが意外に効果があるのではないかと考えています。ただ条件があって、腫瘍の増殖が非常に速いような状態で腫瘍細胞を抑えられていない、十分コントロールできていない、非常に少ない状況にまで持っていったいない状態で行うと成功しなくて、むしろどんどん増えてくる状況になってしまうだろうと思うのです。ですから、ある程度移植を行いますと、やはり個体の免疫能が回復してくるまで、あるいはその免疫能が再構築されるまで時間はかかります。その間、問題がないような状況に持っていけるような例、今言いましたように十分コントロールできるような例に関しては、ミニ移植などが有効ではないかと考えています。

それからATLの場合も、移植を行ったあと免疫能が回復してくるまではやはり時間がありますので、確かに今言ったようなコントロールがきちっとできていないとうまくいかないと思います。我々はこの1年で、ATLは4例移植をしましたがけれども、2例はうまくいっていません。2例は今のところ非常にうまくいってあります。そのうまくいかなかった2例はやむをえずやった例です。その場合は、免疫系のGVL効果を期待する前に、もう腫瘍細胞の方が出てきてしまう。特に移植をしたあとの状態で免疫能が落ちてしまうと、それが早いと考えております。ですから、その辺のコントロールをきちっとできた状況でやらないと、なかなか期待ができないのではないかと考えております。

【司会】 ウィルスに対する個体応答と免疫応答が強く出て癌に結びつくこともあり、逆に、不全でウィルスが動き始めてくることもあります。そのあたりの複雑な機構を制御することが課題ですね。

【内山】 確かに個体の免疫応答、特に抗ウィルス、ウィルスに対する免疫応答というのは、やはり非常に大事な腫瘍に限らない大事なファクターになっていくと思います。その辺のコントロールを今後非常にうまくやれる、技術的にもそういう方向を目指すということが、一つの感染免疫といいますが、制御の一つの方向だと思っています。その辺のところはまだ、十分我々が理解できていないところもあります。

それから免疫を抑えるようなことが医療上非常に必要になってくることがあります。その免疫抑制剤は今どんどん使われていますけれども、今の免疫抑制剤というのは、選択的にあるところだけを抑えるというのではなく、わりに広く抑えてしまうような薬が出ています。そういうものが、まず効果があれば使われているかたちで出てきていますので、そういうものが出てくると、どうしても今まで考

えていなかったような、通常は持続感染、潜伏感染でそのまま一生終わってしまうような状況の人が、ウイルスの再感染が起こってくる。あるいは、それに関係して腫瘍が起こってくるようなことが出てきますので、その辺のコントロールをうまくできるような方法、例えば薬剤の開発なども併せて免疫を抑制する、あるいは逆にワクチンの開発で今後大事になってくるだろうと思いますが、あるところは

選択的にうまく今度は逆に抗ウイルス免疫を上げるといった方向の研究がこれからは大事になっていくだろうと思います。

【司会】 どうもありがとうございました。まだまだご質問があると思いますが、時間になりましたのでこのあたりで内山先生への質疑応答は終了させていただきます。

それでは内山先生、大変ありがとうございました（拍手）。

【後日ご回答をいただいた質問】

【質問】 EBVの胎内感染に関するデータはほとんどありませんが、同じヘルペス科のCMV胎内感染の報告（症例）は多くあります。我々は母子感染に関して調査していますが、もし胎内感染があればその児は将来どのような経過をたどるとお考えですか。（EBVの再活性化、また腔ぬぐい液のPCRの検出率から考えるとCMVなどと同じぐらいの確率で胎内・産道感染を胎児が起こしてもおかしくはないと思っています。）

【回答】 EBVの胎内感染に関するデータは知りません。もし、胎内感染があった場合、持続潜伏感染のような状態で宿主とEBVは共存していくのか、或いは、伴性リンパ増殖性疾患のようにEBV感染B細胞の増殖制御が不可能になり致死的になるのかのいずれかでしょうが、私にはよくわかりません。

【質問】 ウイルス以外でのマラリアの関与についてお話があったと思いますが、どのように関与するのでしょうか。また、実例などあるのでしょうか。

【回答】 マラリア原虫感染がEBVに対するT細胞の制御を弱め、B細胞の増殖を亢進させることが、マラリア侵淫地帯である熱帯アフリカでパーキットリンパ腫が多い一因であると考えられています。

【質問】 手術前感染症の検査項目にHBsAg・HCVAb・HIV・HTLV-₁・w氏、以上を測定することになっています。手術日まで時間的に余裕がある場合は問題ないのですが、二次救急などで緊急手術をする場合でも、HTLV-₁ Abを測定する必要性はあるのでしょうか。（HTLV-₁ 測定は判定に1～2時間かかります。後日の測定でもよいでしょうか。）また、手術中のメスや針刺し、血液がかかったという事故において、HTLV-₁ 感染したという症例はあるのでしょうか。このような事故においてHTLV-₁ 感染したT cellが入ったとして、危険率はどの程度でしょうか。

【回答】 汚染血液の針刺し事故や血液曝露によってHTLV-₁ 感染が成立したとの報告は、私の知る限りではないと思います。しかし、輸血では感染が成立しますので、手術前にはHTLV-₁ Abを測定する必要があると思います。また、危険率は、入る感染細胞数によると思いますが、極めて低いと考えてよいでしょう。