

第27回 シスメックス血液学セミナー / 質疑応答

1. 再生不良性貧血の基礎と臨床

小島 勢二

【司会・朝長】 小島先生，どうもありがとうございます。最初，MDSあるいはPNHとの鑑別の難しい点にお触れになったあと，病態研究の現状，そして，なぜstem cellが枯渇していくかという発生機序に関する考察，カイネクチンに対する抗体あるいは細胞障害性のT細胞の誘導というような，非常に興味深い最新の知見のご解説がありました。

その後，治療に関しては，免疫抑制療法の有効性が確認されており，非常に高率で，80%に達するようなレスポンスが最近は達成されて，これは成人でも大体同じである。しかし，その中から再発する例，あるいは，MDS，AMLに進展する例が一部あるというようなご指摘がありました。そして，兄弟あるいはバンクからのドナーが確保できた例では，もちろん骨髄の同種移植が最初に行われるわけですが，その成績も，特に同胞間では非常によく，バンクでもかなり成績が上がってきており，現在はこういった前処置が最もその後の合併症等を減らして成績を上げることができるかという研究に集約されてきたというようなお話で締めくくられました。

最初に各施設からの骨髄の標本を並べたスライドが私には非常に印象深かったのですが，成人と小児とタイアップしまして，日本で診断される再生不良性貧血を，日本の代表的な血液形態学専門の先生方が約10名程度集まりまして，今年の5月から中央診断をやってみようという試みが始まっております。先般，東大病院の中原先生の研究室で第1回をやらせていただいて，目合わせをいたしました。その後，第1例，第2例と登録が始まっておりますが，ここでも標本のよし悪しというのが判断を非常に迷わせる原因になっていることがあります。

そういうよし悪しを改善しようというような試みというのは，先生の研究会では何かお話し合いをされていますか？ 今日検査技師の方も大変

多くお見えになっていきますので，参考までにお聞かせください。この再生不良性貧血の骨髄というのは低形成で脂ぎっていますよね。時計皿の中の骨髄液を見ると，つるつる滑るような感じもあるし，塗沫標本を作りにくいということもありますね。こういったことがありますし，それから，生検が日本ではあまり励行されていない。この辺の考え方など，先生はどのように整理されますか。

【小島】 今，私自身の反省は，あるいはほかの施設の先生とこの問題を話し合った時の反省は，実は骨髄のスメアを引くのは多くの施設ではローテート研修医の最初の仕事です。私たちの施設，あるいは多くの施設では，血液専門医あるいは検査技師が標本作製を行っていません。若い先生にスメアを引いてもらうのは，血液学に興味を持ってもらうという意味もあるのですが，標本作製に慣れていない人が引いた標本が多いような気がするのです。ここに参加されている検査技師の方や，慣れた方がやれば，かなりクオリティが向上しますので，慣れた技師の方が標本作製するのがいちばん手っ取り早いのではないかと思います。

【司会】 それは確かに即効性がありそうですね。

【小島】 ただ，やはり興味を持っている研修医の先生，あるいは若い先生にやらせるべきだという意見もあります。再生不良性貧血の患者さんの骨髄は脂肪滴が多いので，引き具合の厚さあるいは薄さの問題等いろいろなことを統一してみないと，一定の質の標本作製できないかもしれません。あるいは，乾燥の仕方もかなり影響してくるかなと思います。

【司会】 白血病患者のスメアに比べると，再生不良性貧血の患者さんのスメアは染色もなかなかきれいに染まらないというような感じもありますね。特に染まり過ぎがいちばん問題ではないかと思えます。これは，個人的には，染まり過ぎて異形成の判定ができないというケースに往々にして遭遇す

るということなのですけれども。

それでは質問に移ります。

(質問) オーバーラッピングというお言葉を使われましたが、これは再生不良性貧血、MDS、PNHというところを将来的にある診断クライテリアで設定できるというようなこととお話しになったのでしょうか。それとも、概念的にはオーバーラッピングしているというようなところなのでしょうか。

【小島】結局、臨床医にとっていちばん大事なのは、3つの分類に分けることが患者さんの治療方針あるいは予後にどう影響するかということが最も重要ではないかと私自身は思っています。その意味で混乱しているのは、MDS側から見ても治療は免疫抑制療法をやる、再生不良性貧血も、治療が同じで有効率も違わなければ、臨床医の立場からは両疾患を分ける意味がどこにあるのかという疑問がわいてきます。再生不良性貧血（アブラ：Aplastic Anemia）とlow gradeのMDSに同じ治療を行い、両者の反応率をできればまず出してみたいと考えているところです。それと、人為的にMDSとアブラを分けているということがよく分かるのは、日本は小児においてはMDSに比べてアブラと診断されることが多いのですが、ドイツの小児例では中等症のアブラは非常に少なく、MDSが結構多いのです。そこら辺の線引きが、意図的というわけではないのですが、クリアなものではないということ、疫学的なデータが示しているのではないかと思っています。

【司会】そうしますと、現状ではドイツ、あるいは、アメリカはあまりグループがないようですが、ヨーロッパを中心とするグループと日本のグループですね。成人も含めまして、少しずつクライテリアが違っている可能性もあるだろうということですね。特に日本では、午後に陣内先生がお触れになると思いますが、RAの症例が、骨髓低形成の場合は再生不良性貧血に入れられたり、また逆になったり、そういうことが現場では起こっているとご理解いただければよろしいかと思います。

次に、今日の講演者のお一人の中熊先生から質問をいただいております。

(質問) 治療抵抗性の再生不良性貧血の患者において、

あるいは免疫抑制療法後の再発例において、それぞれを長期に観察していくと異常クローンの発生や白血病化が多いという傾向はありませんか。

【小島】まさに先生が言われたように、再不貧からMDSへ移行するリスクファクターを検討してみますと、免疫抑制療法に反応しないというのがいちばん大きなリスクファクターで、ヨーロッパも同じようなデータを最近出しています。そういう意味では、免疫抑制療法が効かない患者さんに関してはいろいろなクローンが出たり入ったりしている可能性は十分あると思います。いわゆる染色体あるいは遺伝的不安定性がアブラの患者さんにおいてもある可能性があると思います。

実際よく見ますと、染色体検査で、定義上ではクローンがあるとは言えないのですが、染色体異常が20個のうち1個出て、それが引っ込んで、また別のクローンが出るという患者さんを時々経験します。そういう患者さんが、場合によってはMDSへ移行することもあるので、まさに先生が言われたようなことが実際起きているのではないかと思っています。

【司会】免疫抑制療法が効かない小児の方が多いですね。

【小島】効かない人から出ているということです。

【司会】効いた例からは、最近あまり出ないとおっしゃったように思うのですが、これは非常に重要で、大人の場合は効いた例からもMDSが出てくるようにも感じているのですけれども、小児と大人の再不貧は少し違うとお考えでしょうか。

【小島】そういう意味で、成人領域、あるいは私たち小児科領域のデータを、形態学と合わせた形でもう一度見直さないと、先生が言われる話はなかなかできないのではないかと思っています。

【司会】分かりました。同じ土俵に立ってみようということが、先ほどご紹介したように、5月から始まったということです。ありがとうございました。

それでは、東京会場から質問があるようです。

【東京会場・別所】それでは、お願いします。

(質問) Fas抗原、カイネクチン抗原が出るトリガーは何でしょうか。自己免疫性疾患の場合、65%が感染症といわれています。

【小島】非常に難しい質問なのですが、Fas 抗原については、以前、九州大学の先生方、あるいはNIHの先生方も、何らかの形でサイトカインが、すなわち、INF- あるいはTNF- に浸されると24時間ぐらいでCD34陽性細胞の表面にFas 抗原が出てくると発表されています。肝炎後の再生不良性貧血の患者さんに関しては、今言ったFas 抗原の発現がCD34陽性細胞上に極端に出ていることは確かなので、特発性についても何らかのウイルス感染があるかなと思うのですが、全例でそれが証明できているわけではないと思います。自己免疫疾患のかなりの部分で、ウイルス感染との関わり合いがいわれているというところで、再不貧においても同じようなことが考えられると思います。

カイネクチンに関してはまだ出たばかりの話でもちろん分かりませんが、一つ言えることは、肝炎ウイルスと関係なさそうだとすることは論文に書いてあります。しかし、それ以上の話は、本当にカイネクチンが関係しているかどうかというのはまだ確定した話ではないので、実際生体内でテトラマー等の方法を用いて、幹細胞に対するCTLが出ていることが証明されれば確かであろうと思っています。

【司会】Fas 抗原は正常のstem cellではあまり発現がなくて、再生不良性貧血のときは出ていますが、カイネクチンは正常のstem cellには。

【小島】カイネクチンは正常なstem cellにも発現が見られます。

【司会】持っていて、けれども、それに対して抗体あるいは細胞障害性T細胞が誘導されているというところに重要性があるわけですね。

別所先生、よろしいでしょうか。

【東京会場・別所】それでは、こちらからもう一つ質問があります。

(質問) 標本の件なのですが、再生不良性貧血の患者さんでmast cellやplasma cellがかなり残っているのがあり、少し増えているような印象だということなのですが、やはりこれは何か病的な意味があると考えられるのでしょうか。あるいは、ほかの造血成分がなくなった結果ということでしょうか。先生のお話ですと、少し意義があるようなニュア

スの発言もあったと思うのですがいかがでしょうか。

【小島】この件に関しては、今言われましたように、一つはほかの細胞が減っているので相対的に目立つかということと、あるいは実際に数が増えているかどうかということが大きな一つのポイントと思うのです。この件について以前、数人の小児科の先生たちと話し合ったことがあるのですが、私も同じ印象で、やはり実数が増えているのではないかと思います。特にmast cellに関しては増えている感じがあります。では、これが何を意味しているかということは分からないのですが、例えばmast cellの主なグロースファクターがSCFということは分かっていますので、何らかのサイトカインの異常、あるいは骨髄微少環境の異常が、こういう所見を起こしているのではないかと考えています。

【司会】よろしいでしょうか。

【東京会場・別所】どうもありがとうございました。

【司会】それでは、神戸会場に移りたいと思います。

【神戸会場・金丸】神戸会場ではフロアからのご質問はございませんで、私から代表して質問させていただきたいと思います。朝長先生も少し触れられましたが、私は内科の立場でお話を聞いておりましたが、小児と成人の違いがあるかなということで興味深く聞かせていただきました。基本的にはそう多くないのだらうと思うのですが、病態の機序という点で、小児はどうしても環境要因といえますか、先生がおっしゃったトキシンですか、そういう暴露の期間が比較的短いのではないかという気がしますので、成人と病態機序で違いが出てきそうな気もするのです。それが一つです。

それから、成人では結構重症の再生不良性貧血の頻度が、我々日常経験してしまっていて、非常に少ない、減ってきているのですね。小児のほうはその辺の発生の最近の傾向というのはいかがでしょうか。その辺をまずお伺いしたいのですが。

【小島】1番目の点ですが、確かに1歳、2歳の乳幼児の再生不良性貧血と、70歳、80歳の方と、背景が違いますので、そういう意味では病因に環境が多分に影響していることは容易に想像できるので

す。ただ、非常にはっきりしているのは、以前、例えば10年ぐらい前のデータですと、小児は基本的には免疫抑制療法が効かない、効きにくいというデータが実は出されていたのです。それははっきりと文献に、5歳以下は特にほとんど効かないということが記載されていました。ところが、こうCyAとATGの併用という形で免疫抑制療法を強化したところ、非常によく効くようになったり、有効率も60から70%とほとんど成人と同じになっています。これらのことを考慮すると基本的には免疫を介した機序の再生不良性貧血が成人と同じぐらいの割合で存在しているのではないかと考えております。

ただ、個々の症例の中には非常に特殊な症例があって、例えばFanconi貧血とかが潜んでいることがありますので、そういうものは除外する必要があります。基本的には、有効率、あるいは治療成績とかからみても、大きな違いはないと思います。ただ、細かく形態をもう一度見直して、朝長先生をはじめとされるMDSの診断に慣れられる内科の先生方が小児例をどのように診断されるかということに関して興味があります。

2番目の重症例が多いというのはまさにその通りです。小児は中等症よりも最重症が多いというのはヨーロッパの小児科医も同じことを言っています。私たちも同じ経験で、実はこの最重症の142例の中には、好中球がゼロの症例が30例ぐらい入っています。自験例でもこの2年ぐらいの間に好中球がゼロの患者さんを3～4人経験してお

り、中等症もより多い感じがありますので、そういう意味では成人と異なるかもしれません。

【司会】 金丸先生、よろしいですか。

【神戸会場・金丸】 ありがとうございました。もう一つよろしいですか。

【質問】 先生、名古屋の移植のレジメンでワンミスマッチもできるというお話ですが、これはあくまでも年齢のリミットはございますね。年齢としては、うまくいくかどうか、どの辺をお考えですか。

【小島】 先生が言われるように、移植のいちばん大きなlimiting factorは年齢ですので、そういう意味では成人の方がこれでいけるかどうかというのは分かりません。自験例は20歳までの方が含まれていますので、20歳までは大丈夫かなと思っています。ただ、HLAマッチのドナーの成績を見ますと、20歳でも30歳でも同じ成績が出ています。HLA一致同胞間ですと、40歳がいちばん大きな成績の分かれ目で、15歳で治療法を分ける必要はないと思っています。

【司会】 ありがとうございました。

【神戸会場・金丸】 どうもありがとうございました。

【司会】 金丸先生、どうもありがとうございました。それでは、最初のご講演の質疑応答をこれで終了したいと思います。

小島先生、長時間のご講演、そして、質疑に対するお答え、ありがとうございました。今後とも先生の小児グループのご発展を心よりお祈りしております。どうも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】 MDSとアブラの区別は難しいです。mast cell, plasma cell, マクロファージ等の出現が見られるとおっしゃいましたが、アブラのマルク標本の特徴は何でしょうか。

【回答】 再生不良性貧血とMDSの骨髓標本は基本的には細胞密度と3血球系統の異型性の有無で判断しますが、なかに細胞密度が低形成のMDSや、細胞密度が正形成でも再生不良性貧血と診断せざるをえないこともあります。また再生不良性貧血においても、赤芽球を中心に軽度の異型性はよく観察されます。そこで、骨髓染色体所見を含め、総合的な判断を必要とします。mast cellの増加は再生不良性貧血の標本では、よく観察されます。

【質問】

- 1) kinectin抗体価の高低で治療、予後に関連があるのでしょうか。
- 2) kinectin抗体測定は、どこで測定できるのでしょうか。

【回答】 Kinectinの抗体価と臨床像については、研究されていません。また、測定についてもまだ、日

本ではやられていないと思います。カイネクチンの報告はボストンのダナファバー研究所からです。

【質問】

- 1) 発症率として、男女差があるのでしょうか。
40歳を境にしているとおっしゃられましたが、小児と比べて多いのでしょうか。
- 2) 血液型による差はあるのでしょうか。
- 3) 突然発症するのでしょうか。徐々に発症するのでしょうか。発症期間として、気付くまでにどれくらいかかるのでしょうか。

【回答】 特に発症頻度について男女差は報告されていません。発症は60歳以上にピークがみられます。血液型については、とくに傾向はみられませんがHLAとの関連が指摘されています。突然、最重症型で発症するタイプのほか、はじめはITPと診断されており、次第に貧血や好中球減少が進行して再生不良性貧血と診断されることも稀ではありません。このような場合は気づくまでに数年かかることもあります。