

造血不全を鑑別する、 独自の検査法に世界が注目!

金沢大学附属病院血液内科は日本の骨髄移植の発祥地と称され、
難治性の高い血液疾患の診断と治療に取り組んでいる。

目下、血液疾患の中でもっとも鑑別が難しい造血不全による再生不良性貧血と
骨髄異形成症候群を見極める独自の検査法を確立、世界をリードする。

血液内科

金沢大学附属病院

中尾 眞二

Nakao Shinji

血液の「種」が減少する

金沢大学附属病院の血液内科は、日本で最初に骨髄移植を成功させた医療機関として知られ、過去30年間で600人以上の患者に造血幹細胞移植を行ってきた。日本有数の造血幹細胞移植センターとして患者は全国から訪れる。

血液疾患といえば、白血病や悪性リンパ腫などの腫瘍性疾患が思い浮かぶ。一昔前まで不治の病といわれたが、最近では多発性骨髄腫も含めて新薬が次々に開発され、いまや完治が見込めるまじになっていく。背景には、腫瘍のメカニズムを遺伝子やタンパクレベルで解析することが、血液疾患では比較的容易であることが挙げられる。実際、血液腫瘍では正確な診断を下すための腫瘍細胞を、血液や骨髄液から侵襲が少ない方法で検出できる。

「検体が採取しやすいのに加え腫瘍化する遺伝子がある程度特定できる

ことから、どの遺伝子を抑え込めば病気が良くなるか因果関係が突き止めやすく、治療も効果的に行えます。肺がんや大腸がんなど臓器のがんは病変の組織をとること自体が難しく、検査だけではなかなか因果関係が突き止めにくい。それが大きな違いだといえます」

説明するのは血液内科の中尾眞二教授だ。しかし同じ血液疾患でも病態鑑別が難しく、似たような症状で治療方法が異なるものもある。血液内科が取り組んでいるのは、難治性の高い血液疾患の鑑別や医師主導による検査、治験を含む新たな治療法の開発だ。

なかでも今、鑑別が最も難しいと考えられているのが「再生不良性貧血」と「骨髄異形成症候群(MDS)」の見極めだ。ともに血液の「種」である造血幹細胞が減少、もしくは性質に異常があつて血液が作られなくなることで起こる疾患で、これらをまとめて造血不全と呼ぶこともある。

再生不良性貧血は、自己免疫疾患

「造血不全は、純粋な悪性腫瘍とは異なる」と中尾教授は指摘する。造血不全によって白血球、赤血球、血小板といった血液細胞が減少、または作られなくなるため貧血症状や出血が起こる。

白血球はウイルスや細菌などの外敵から体を守り、赤血球は肺から酸素を全身に運ぶ。血小板は出血を止める働きがある。それゆえ白血球が減少すると感染症が起きやすく、赤血球が減ればめまいや貧血、血小板が減ると出血を止めることができなくなるのだ。

再生不良性貧血とMDSはともに似たような症状がみられるものの、医学的な疾患の概念は異なる。前者は国の難病に指定されている「良性の多クローン性造血障害」、後者は白血病に移行するリスクが高い「単クローン性造血障害」と定義されている。

大きな違いは、再生不良性貧血は発症の原因はわかっていないが、白血球の一つであるT細胞が自己の造血幹細胞を攻撃する免疫性の疾患と考えられて

PNH型血球検査を考案

金沢大学附属病院の血液内科には「セカンドオピニオン外来」がある。再生不良性貧血なのにMDSと診断され治療を受けた患者などが全国から訪れる。海外からのメールによる問い合わせなどもあるという。

「実際には良性の造血障害でありながらMDSと診断され、その結果、不適切な治療が行われることはかなり頻繁に起こっています。とくに問題なのは、病気の性質を見極めれば免疫抑制剤だけで治ってしまうような一群（再生不良性貧血）にも関わらず、その性質を判断するための検査法が確立していないために、抗がん剤治療や不必要な骨髄移植をするといった過剰な治療を施してしまうケースです」

再生不良性貧血が免疫抑制療法で良くなる場合は、造血幹細胞移植は不要だ。また、自己免疫疾患ではない造血幹細胞の異常による造血不全に対しては、骨髄移植を中心とした造血幹細胞を入れ替える治療をしないと



特集：北陸の大学病院
Feature
University
hospital
金沢大学附属病院
血液内科

フローサイトメトリー法で特定の



タンパク質を検出するPNH型血球検査が有用であることを世界に発表。



いる。一方の白血病に移行しやすい性格を持つMDSは免疫性の疾患ではなく、造血幹細胞自身の遺伝子に何らかの異常があつて血液細胞が正しく作られない。骨髄と血管を流れる血液中に、成長が未熟な血液細胞(芽球)があり、その割合が20%を超えると急性骨髄性白血病に移行したと判断される。

治療法も異なっていて、再生不良性貧血は重症の場合は骨髄移植を行うこともあるが、基本的にT細胞の働きを抑える「シクロスポリン」や「抗胸腺細胞グロブリン」などの免疫抑制剤で多くは改善できる。MDSは白血病と同じ抗がん剤治療をした上で、根治のために造血幹細胞を取り替える骨髄移植という手段がとられることが多い。

二つの疾患はメカニズムや治療法に違いがあるにも関わらず、一般的な血液検査だけではなかなか判別が難しい。「正しい鑑別ができないことで不適切な治療が行われるという問題が起きている」(中尾教授)という。

完治できない。こうした問題を解決するために、中尾教授は血液細胞の表面にあるタンパク質や遺伝子を見極める方法で、二つの疾患を正確に診断する独自の検査法を開発した。

その一つが「PNH型血球」検査だ。今から17年前の2002年、中尾教授は、再生不良性貧血と似た造血幹細胞疾患である発作性ヘモグロビン尿症(Paroximal Nocturnal Hemoglobinuria: dPNH)患者で増えている「あるタンパクを欠失した血球(PNH型血球)」を調べた。その結果、再生不良性貧血患者の約50%でPNH型血球が増えていることがわかった。

PNH型血球がわずかでも存在していれば、その患者で起こる造血不全の病態は免疫的な異常による造血不全と診断できる。中尾教授はその結果を論文発表するとともに、高精度なフローサイトメトリー法で特定のタンパク質を検出するPNH型血球検査が有用であることを世界に発表した。

「当時はまだPNH型血球が存在している意義が理解されず、すぐには普及しませんでした。しかし7〜8年前から微少なPNH型血球を検出する方法が徐々に世界的に広まってきて、今ではその有用性が認識されるようになっていきます。ただ残念ながら、日本ではまだPNH型血球を検出する検査方法は保険適用になっていません。保険適用になるために努力を続けていますが、申請がなかなか受け入れられないのが現状です」

H L A 欠失血球検査で正確に診断

もう一つは、造血不全、なかでも再生不良性貧血のような免疫細胞の攻撃によつて起こることをより客観的、簡便に示す「H L A 欠失血球」検査法だ。金沢大学附属病院の血液内科では10年ほど前に考案し、すでに臨床応用できる段階に入っている。

H L A とは白血球の型抗原で、ウイルスや細菌などの異物から体を守るために必要なタンパク。主な働きは自然免疫の制御や、免疫細胞への抗原提示とされる。免疫細胞は、H L A の抗原提示によつて異物を異物として認識し、攻撃する。

ところが免疫的な造血不全が起こっている場合、自分の免疫細胞が骨髄の中にある造血幹細胞を傷つけてしまう。このT細胞による攻撃はH L A を発現している細胞に対しては起こるが、自然発生した「H L A 欠失幹細胞」に対しては起こらない。つまり、末梢血中にH L A を発現していない血球が検出された場合、その患者の骨髄不全は

明確に自己免疫性の造血不全であると裏付けられるわけだ。

「検査の結果、陽性であれば再生不良性貧血として特定疾患の申請を行った上で、輸血不要例に対してはシクロスポリリン、輸血が必要な症例に対してはH L A が一致する同胞ドナーからの骨髄移植、または抗胸腺細胞グロブリンとシクロスポリリン治療をすみやかに行う必要があります。H L A を欠失した血球の存在は、造血不全という症候群の病態を診断する上で、最も有効なマーカーになると私たちは考えています」

血液内科では、先のP N H 型血球検査については5年前に国内特許を取得、H L A 欠失血球検査についても国内特許を申請する準備を進めている。ちなみに、P N H 型血球検査を受ける場合は金沢大学が外部の検査会社に特許を公開、検査会社が特許使用料を払って検査を行う。H L A 欠失血球検査については、目下のところ金沢大学附属病院でしか受けられない。血液内科で

は全国の施設に役立ててもらうために全国的な観察研究を行っている。

検査が広く普及することで再生不良性貧血とM D S の鑑別がすみやかに行われ、適切な治療が始められる。「金沢式」ともいえる血液内科の独自の検査法が、熱い注目を集めている。



Profile

中尾 眞二(なかお・しんじ)

金沢大学医薬保健研究域医学系血液内科 教授
金沢大学附属病院 血液内科診療科長、金沢大学保健管理センター長
金沢大学附属病院 高密度無菌治療部部长、造血幹細胞移植センター長

[略歴]

- 昭和55年 金沢大学医学部卒業
- 昭和62年 アメリカ国立保健衛生研究所臨床血液科に留学
- 平成 元年 金沢大学医学部附属病院第三内科 助手
- 平成 4年 金沢大学医学部内科学第三 講師
- 平成11年 金沢大学医学部内科学第三 教授
- 平成13年 金沢大学大学院医学系研究科
がん医科学専攻・細胞移植学(血液・呼吸器内科) 教授
- 平成22年 金沢大学医薬保健研究域医学系がん医科学専攻長
- 平成27年 第77回日本血液学会長
- 平成30年 金沢大学保健管理センター長