特別講演

骨髄不全の病態と治療

金沢大学　医薬保健研究域医学系細胞移植学
中 尾 眞 二

骨髄不全は造血幹細胞の減少または異常によって血球産生が持続的に低下した状態を指す。通常は再生不良性貧血（再不貧）、白血病移行のリスクが低い骨髄異形成症候群（myelodysplatic syndrome、MDS）、発作性夜間血色素尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria、PNH）の3疾患の総称である。これらの3疾患には共通点が多く、お互いの境界が不明瞭であり、また相互に移行することがあるため、最近ではこのような総称で呼ばれることがある。ただし、各疾患にはそれぞれの診断基準があるため、骨髄不全が疑われる場合には、まずどの疾患に当てはまるかを判定した上で、治療に際しては疾患の定義にこだわることなく、病態に即した治療を行うことが大切である。

2血球系統以上の血球減少患者をみた場合に、まず行うべきことは血球減少のパターンの観察である。骨髄不全が急に進行したものかどうかは、自覚症状や検査所見をみることによっておよそ鑑別することができる。貧血が軽い割に好中球減少や血小板減少の程度が強いのは急性骨髄不全の特徴である。逆に慢性型では、貧血がひどい割に自覚症状が乏しく、MCVが高いことが多い。汎血球減少がみられる場合は、どの血球の減少が特に強いかに注目することも重要である。一般に免疫病態による骨髄不全では他の血球の減少に比べて血小板減少の程度が強い。好中球の減少や貧血が顕著でありながら、血小板数が正常ということは、良性の骨髄不全（再不貧）ではまずない。

急性骨髄不全の検査所見があり、骨髄生検で低形成が確認されれば、他に診断しようがないため再不貧の診断を下すのは容易である。しかし、慢性骨髄不全の場合は、造血巣が島状に残存するため、穿刺部位によっては骨髄が正～過形成を示すことから、再不貧か、芽球の少ないタイプのMDSかの鑑別は容易ではない。このような場合、GPIアンカー膜蛋白の欠失したPNH形質の血球（PNH型血球）が増加していれば、免疫病態による良性の骨髄不全と診断できる。再不貧では、発病から治療までの期間が短いほど免疫抑制療法の奏効率が高いことが知られている。感度の高いフローサイトメトリーを用いて末梢血の顆粒球と赤血球を検索し、PNH型血球が検出されれば、染色体検査や骨髄生検の結果を待たずとも直ちにATG療法を始めることができる。抗がん薬治療の既往がある患者に骨髄不全がみられた場合、通常は二次性MDSが疑われるが、そのような例でもPNH型血球が検出され、免疫抑制療法で改善することがある。最近では、造血幹細胞の6番染色体短腕uniparental disomyにより、片方のHLAが欠失した血球が一部の再不貧患者に検出されることが明らかになり、免疫病態の新たなマーカーとして注目されている。

免疫病態が疑われる輸血依存性の骨髄不全患者にHLA一致同胞が得られない場合には、できるだけ早くサイモグロブリンとシクロスポリンの併用療法を行う必要がある。ただし、サイモグロブリンの一日投与量は2.5mg/kgから3.75mg/kgまでと幅が広く、どの投与量が至適かは分かっていない。サイモグロブリンはかつて使用されていたリンフォグロブリンに比べて免疫抑制作用が強く、特にEBウイルスの再活性化が強く起こることが知られている。特に日本では致死的なEBウイルス関連リンパ腫が報告されていることから、血中EBウイルス量を定期的にモニタリングすることが重要である。