

## 血液・凝固系疾患分野

# 骨髄線維症

### 1. 概要

造血幹細胞の異常により骨髄に広汎に線維化をきたす疾患。骨髄の線維化に伴い、造血不全や髄外造血、脾腫を呈する。骨髄増殖性腫瘍のひとつに位置づけられる。

### 2. 疫学

本邦での全国調査では、患者数は全国で約 700 人と推定される。発症年齢の中央値は 65 歳である。男女比は 1.96:1 と男性に多い。

### 3. 原因

造血幹細胞レベルで生じた遺伝子変異により、血液細胞、特に巨核球系細胞が増殖することが原因と考えられている。約 50%の患者に、JAK2 遺伝子に異常が認められ、疾患の発症に関連する遺伝子変異の一つと考えられる。骨髄の線維化をきたす理由としては、骨髄で増殖している血小板の母細胞である巨核球から線維芽細胞増殖を促す因子が産生放出されるためと考えられる。

### 4. 症状

発症当初は無症状であるが、徐々に脾臓や肝臓が腫大し、腹部膨満感、圧迫感、食思不振、体重減少、微熱、盗汗、皮膚のかゆみなどの全身症状を呈する。造血不全による貧血症状（倦怠感、疲労感、立ち眩みなど）や出血傾向などが出現する。

### 5. 合併症

造血不全に伴う貧血、易感染性、出血がみられる。白血化（白血病への進展）も生じる。

### 6. 治療法

自覚症状や貧血が軽度の場合は、無治療で経過をみる。貧血や血小板減少が高度なときは成分輸血を、脾腫に伴う腹部症状が重篤なときは、抗腫瘍薬であるハイドロキシウレアや、摘脾、脾への放射線照射が考慮される。現在、新規薬剤として、JAK2 阻害薬、ポマリドマイドなどの臨床試験が施行されている。とくに JAK2 阻害剤は、脾腫や全身症状の改善に有効であることが報告されている。一部の症例では、蛋白同化ホルモンや抗腫瘍剤であるメルファラン、サリドマイド、レナリドマイドなどの有効性が報告されているが、専門医の診療が必要である。

現時点で唯一、治癒をもたらさうる治療法は同種造血幹細胞移植であるが、移植関連死亡率も高く、その適応については、専門医との十分な相談が必要である。

### 7. 研究班

特発性造血障害に関する調査研究班

## 血液・凝固系疾患分野

# 発作性夜間ヘモグロビン尿症：PNH

(Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)

### 1. 概要

PNHは、*PIGA* 遺伝子に後天的変異が生じた造血幹細胞がクローン性に拡大する、造血幹細胞疾患である。GPI アンカー型蛋白である CD59 や DAF などの補体制御因子を欠損する PNH 血球が、補体の活性化に伴い血管内溶血を起こす。

### 2. 疫学

約 500~1000 人

### 3. 原因

GPI アンカー型蛋白欠損の原因遺伝子は *PIGA* 遺伝子。PNH クローン拡大の原因は今のところ確定していない。

### 4. 症状

血管内溶血による貧血、黄疸の他、ヘモグロビン尿（淡赤色尿～暗褐色尿）を認める。溶血により血漿中にヘモグロビンが遊離すると、腹痛、嚥下困難（食道痙攣）、男性機能不全等の平滑筋緊張症状が出現する。

### 5. 合併症

再生不良性貧血を代表とする造血不全疾患としばしば合併・相互移行する。血栓症は本邦例では稀ではあるが、PNH に特徴的な合併症である。

### 6. 治療法

根治療法は造血幹細胞移植のみである。

対症療法が主体である、溶血に対しては、補体に対する抗体医薬のエクリズマブが著効を示すが、継続投与が必要であるため、開始時期を慎重に検討する。溶血時には副腎皮質ステロイドが有効であるが、使用の是非は賛否両論あり確立されていない。造血不全に対しては、抗胸腺細胞グロブリン、シクロスポリン、輸血、蛋白同化ホルモンが時に有効である。血栓症に対しては、抗凝固剤、血栓溶解剤を投与する。

### 7. 研究班

特発性造血障害に関する調査研究班

## 血液・凝固系疾患分野

# 自己免疫性溶血性貧血（AIHA: autoimmune hemolytic anemia）

### 1. 概要

自身の赤血球に結合する自己抗体が体内にできることにより、赤血球が本来の寿命よりも異常に早く破壊されるために生じる貧血。

### 2. 疫学

約 1,500 人

### 3. 原因

自身の赤血球と反応してしまう自己抗体が体内にできることによるが、自己抗体のできる原因は明らかになっていない。

### 4. 症状

貧血による倦怠感、動悸、息切れ、めまい、頭痛などが現れる。軽い黄疸がみられたり、脾臓が腫れることもある。

### 5. 合併症

長期に患うと胆石症を合併する。膠原病などの自己免疫疾患やリンパ腫の合併もある。

### 6. 治療法

副腎皮質ステロイドホルモン薬が有効で、脾臓の摘出も補助手段として行われる。貧血が強いときは輸血を行うこともある。

### 7. 研究班

特発性造血障害に関する調査研究班

## 血液・凝固系疾患分野

# 再生不良性貧血

### 1. 概要

造血幹細胞の持続的な減少のため、汎血球減少を示す疾患。

### 2. 疫学

約 11,000 人

### 3. 原因

後天性の再生不良性貧血では、発症の引き金となる原因はほとんどの場合不明である。一部の例では抗菌薬や解熱鎮痛薬などの薬剤が発症に関与している可能性がある。既知のウイルス以外の原因による肝炎後に発症する特殊型（肝炎後再生不良性貧血）が存在する。後天性再生不良性貧血の多くは、造血幹細胞に対する自己免疫反応の結果発症すると考えられている。

### 4. 症状

- (1) 貧血症状：顔色不良、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛。
- (2) 出血傾向：皮膚や粘膜の点状出血、鼻出血、歯肉出血、紫斑など。  
重症になると眼底出血、性器出血、脳出血、消化管出血なども起こりうる。
- (3) 発熱：顆粒球減少に伴う感染による。

### 5. 合併症

感染症を合併している場合、侵されている臓器に特有の障害が認められる。血小板減少が高度であった場合、眼底出血による視力障害や、脳内出血による種々の中枢神経障害が起こりうる。

### 6. 治療法

重症例及び輸血依存性の中等症例に対しては抗胸腺細胞グロブリンとシクロスポリンの併用による免疫抑制療法が行われる。約 70%の例で改善が得られる。輸血が不要な中等症までの例に対してはシクロスポリンまたは蛋白同化ステロイドの単剤療法が行われる。HLA 一致同胞が得られる **40** 歳以下の重症例に対しては同種骨髄移植が勧められる。

免疫抑制療法が無効であった例に対しては蛋白同化ステロイドが試みられる。これらの治療も無効であった若年患者に対しては、HLA 一致非血縁ドナーからの骨髄移植が勧められる。

### 7. 研究班

特発性造血障害に関する調査研究班

## 血液・凝固系疾患分野

### 骨髄異形成症候群（不応性貧血）

#### 1. 概要

未分化な造血細胞に異常が生じて起こった単クローン性の造血状態で、白血球・赤血球・血小板の減少（無効造血）と血球形態異常（異形成）および白血病への転化を特徴とする疾患である。

#### 2. 疫学

国内の正確な疫学データはない。欧米からの報告では粗罹患率として年間3～12例/10万人と報告によってデータに差が見られるが、高齢者に多いことは一致している。

#### 3. 原因

抗がん治療薬などの化学物質、放射線などは骨髄形成症候群の発症を増加させることが分かっている（続発性）。しかし、大半はこうした要因がなく原因不明である。ほとんどの例で、染色体異常を含めた遺伝子の異常が同定され、造血細胞の遺伝子変異が原因であると予想されている。またDNAメチル化などエピゲノムの異常もみられる。

#### 4. 症状

血球減少に関連した症状が中心であるが、その程度はそれぞれの例で様々である。白血球減少による易感染性とその結果としての感染症に伴う症状（発熱など）、赤血球減少による貧血症状（全身倦怠感など）、血小板減少による出血症状（点状出血・紫斑）などの症状が認められる。白血病に転化すると白血病と同様の症状を示す。

#### 5. 合併症

貧血に合併するものとして心不全などの臓器不全が見られる。その他、様々な部位の出血、肺炎などの感染症を合併する。頻回の赤血球輸血が緒壊れる場合には輸血に伴う鉄過剰症も生ずる。経過中、急性白血病への移行が起こる場合がある。

#### 6. 治療法

年齢・病状に応じた治療が選択される。低リスク群では、一部の症例で免疫抑制療法が奏効することがある。高リスク群ではDNAメチル化阻害剤を含む化学療法が行われる。実施可能であれば根治的な治療として同種造血幹細胞移植が行われる。いずれのリスク群でも感染症対策や輸血療法などの支持療法を必要とすることが多い。

#### 7. 研究班

特発性造血障害に関する調査研究班