

【総合科目から】 「血液の構造」 要旨 ⑨⑩

二 宮 治 彦 (臨床医学系)

「血液の構造」 ⑨ 出血・血栓 講義要旨

(2009年6月15日 筑波大学 5C216)

前回は、白血病のお話しをしました。講義後、皆さんから頂いた質問に、「急性白血病は治るのですか?」という質問が多くありましたので、(急性)白血病に対する治療戦略について、少し追加してお話しをしておきます。急性白血病になったら、まずは、「完全寛解」という状態を目指して化学療法が行われます。いくつかの白血病のタイプを診断する目的は、このときに使うべき薬剤を適切(=最も有効な組み合わせ)にすることに意味をもつと理解してください。急性白血病の細胞をある一定量(最初の約100分の1以下)減らすことができると、発症時には抑制されていた正常造血が、一時的にせよ、回復し始めます。正常の血液の細胞数が減少していないこの状態を、「完全寛解」といいます。しかし、十分に白血病細胞を減らすことができないと正常造血の回復も不完全な状態にとどまります。このような場合は「部分寛解」と呼びます。このように、化学療法(=抗ガン剤の組み合わせ)を行うことで、一時的にせよ、寛解状態に至ることはありますが、小児期のリンパ性白血病を除くと、ほとんどの急性白血病は、寛解を得た後でも、維持療法という化学療法を継続しても、多くの場合、5年以内に再発してしまいます。再発しても化学療法を行えば、再び「寛解」の状態となり小康を得ることもありますが、再発すればするほど、治療薬への反応性は不良となることがほとんどです。従って、この「完全寛解」の状態、できれば「治癒」を目指した戦略的治療を行う必要があります。

皆さんも聞いたことがある「骨髄移植」(造血幹細胞移植)はこのような状態の急性白血病の患者さんに有効な治療法として開発されましたが、この治療法には、当然ながら「骨髄」の提供者(=ドナー)が必要です。

ドナーは血縁者、通常は兄弟の中からHLAという白血球の型が一致するドナーを選んで、提供されますし、血縁以外でも非血縁者から(骨髄バンクへの登録者から)提供されることもあります。しかし、移植さえすれば必ず治癒が見込めるかといえば、現実には移植成功後(生着後)にも再発がみられます。この「骨髄移植」が開始された当初は、一卵性双生児からの移植ではいわゆる「拒絶反応」が起きないために理想的なドナーと考えられていました。しかし、実際には、一卵性双生児からの移植は高頻度で再発がみられ、通常の一卵性双生児以外の兄弟からの移植の方が再発率が低いことが知られるようになってきました。このことは、骨髄移植の「前処置」と呼ばれる大量の化学療法や放射線療法をもってしても白血病細胞は撲滅することができず、むしろ移植によってドナーから患者に移行した(移植した)リンパ球が、残存している患者の白血病細胞を非自己として認識して攻撃する(=Graft vs Leukemia といいます)現象が移植による白血病の治癒戦略の本態だと考えられるようになってきました。移植療法にはこのようなドナー選択の問題以外に、患者サイドには身体的な負担が重いので、適応できる患者さんの年齢には制限があります。従って、急性白血病を発症した全ての患者さんに対して骨髄移植が選択されるわけではありません。

本来ならば、白血病細胞にだけ有効で、正常な細胞には副作用を發揮しない治療法が理想的で、「分子標的療法」という異常な白血病細胞増殖の病因である異常遺伝子だけに選択的に作用する治療法が開発されれば、将来はより多くの患者さんで、「治癒」を目指した治療戦略が立てられるかもしれません。一部のタイプの白血病には、この「標的」分子が見つかっており、分子

標的治療が始まっています。

さて、今週は第3の血液細胞である血小板や血漿中の凝固因子の異常によっておこる、「出血傾向」を呈する病気についてお話しします。

血小板の数が減少すると出血しやすくなります。代表的には、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）という病気です。この疾患は自己免疫性疾患の範疇にある疾患で、患者さん自身の血小板の膜成分に対して自己抗体が産生されることによって発症します。自己抗体が結合することによって患者さんの血小板には一種の標識がされて、本来ならばまだ寿命のあるべき血小板が「処理工場」である脾臓へ運ばれ処理されてしまう病気です。抗体や補体が作用した細胞にはこれらの成分（抗体、補体）が結合していて、脾臓にはこれらの成分に対する受容体があるので、マクロファージに食べられる（貪食）ことによって血液中から取り除かれてしまうのです。

次に頻度の比較的多い疾患としては、血小板が破綻した血管に接着する際に橋渡しをする因子＝von Willebrand 因子が遺伝的に異常だと、血小板が粘着できないことによる出血傾向が見られます。これを von Willebrand 病といいます。von Willebrand 病は常染色体性遺伝形式ですが、最も多い遺伝性の出血性疾患である「血友病」は原則として男子のみが発症する伴性劣性遺伝形式を取っています。血友病では、第VIIIあるいは第IX凝固因子がほとんどないために、小児期から、主に深部出血とあって、関節内や筋肉内に血腫を作るタイプの出血傾向を示します。これは、血小板が低下すると、皮膚や粘膜といった、からだの表面に出血がみられるのと対照的です。

また、後天的な出血症状を呈する疾患。というよりも病態ですが、これにはDICと呼ばれる状態があります。DICは感染症（特に、グラム陰性桿菌による敗血症）、悪性腫瘍、胎盤の異常によって、血管の破綻（＝つまり出血）ではないにも関わらず、全身の血管内で

小血栓が形成され、その結果として消費されてしまった血小板や凝固因子が不足して、出血傾向を呈する状態です。これら基礎疾患自体が重篤なこともあり、DICを合併すると致命率が50%程度とされています。血小板も減少し、凝固因子も不足するので出血傾向自体も重篤です。

易血栓性には、先天的なものと後天的なものがあります。以前お話ししましたが、体の中で血栓あるいは凝固を起こしにくくするシステムに生まれつき何か問題があると生体内において出血カ所でもないのに血栓ができやすく、青年期（＝通常では血栓を起こす確率の非常に低い年齢）から血栓症がおこることがあります。最も、高頻度なものはアンチトロンビン欠損です。次に、もう一つの抗凝固系である「トロンボモジュリン-プロテインC系」に関わる、プロテインCあるいはプロテインS欠損症があります。欧米の人種では、第V因子の分子異常によって、活性化プロテインCに抵抗性を示す第V因子が血栓症の原因となっていること（Factor V Leiden）が知られていますが、いわゆる日本人にはこの遺伝家系は存在しないことがわかっています。

後天的には、これまでもお話ししてきましたが、様々な要因で血栓症が発生することがあります。動脈性の血栓は白色血栓とも称され、発生には動脈硬化と血小板の関与が強い血栓症です。これに対して、静脈にできる血栓は赤色血栓とも称され、血流のうっ滞が主な発生要因となります。

治療法としては、急性に動脈に血栓症が発生したときには緊急的に血栓を融解する必要がありますが、慢性的な経過で発生した静脈の血栓症は、むしろ予防的な対処が中心的な治療となります。

(2009年6月22日 筑波大学 5C216) 「血液の構造」⑩ 輸血と移植医療 講義要旨

では、今日は最終の講義日なので、これまでお話ししてきた血液の役割を理解した上で、最近話題となっている「臓器移植」の1つともいえる、「輸血」や「骨髄移植」についてお話しをして、この総合科目の締めくくりとしたいと思います。

ヒトの組織の一部である血液や造血幹細胞を他人に移植するわけですから、輸血も骨髄移植も臓器移植の1つです。現在、国会などで問題となっている「臓器移植法改正案」などでは「脳死」と「ヒトの死」との関係が重要な争点ですが。輸血に用いられる血液や骨髄は再生可能な臓器であり、基本的には死に関する問題が発生しませんし、提供者（ドナー）も提供後、何らかの欠損を抱えることなく従前の状態で生活できることを前提としています。

しかし、輸血や骨髄移植にも様々な問題点があります、これらの治療法の歴史からお話しを始めます。民間療法では現在でも、動物の血液を飲むこと（まったく薦めませんが）があります。しかし、貧血に対しての治療法としては血管内に輸注する（＝輸血）が有効です。歴史的には血液型が発見される以前から、動物やヒトの血液を輸血することが行われていたようですが、今となっては、無謀な試みであったとしかいえません。

現在、皆さん自身もご存じのABO型、Rh型の血液型が発見されたのはわずかに約100年前です。基本的には輸血は赤血球の型であるABO型とRh型のマッチさせることで実用的な治療法となっていました。しかし、輸血の問題点として最も大きな問題は、輸血を介した感染症でした。現在では、肝炎（B、C）、HIV、HITV-I、梅毒がチェックされていますが、最後に感染症としてチェックされるようになったC型肝炎が輸血から除かれるようになるまでは、「輸血後肝炎」や、血漿製剤によるC型肝炎が大きな問題でした。最

近でも、C型肝炎訴訟などでその問題が社会的に残っています。

我が国では、現在、献血が100%日本赤十字社によって行われていますが、昭和39年に米国のライシヤワー駐日大使の刺傷事件時、日本人からの輸血によるB型肝炎発症などが契機となって、それまでの売血による血液提供方式が全面的に見直された歴史的経緯があります。

感染症のリスクは以前に比べると大幅に改善していますが、今なお、未知の（＝検査できない）病原体による感染症のリスクは0ではありません。このようなリスクを軽減するために、あらかじめ予定した手術などに備えて自分の血液を保管しておくこともあります。期限は1ヵ月以内が限界です。また人工血液などの研究も行われてはいますが、未だ実用には至っていません。



骨髄移植の為に骨髄液採取

筑波医療科学 第7巻 第2号	
編集	筑波医療科学 編集委員会 二宮治彦 有波忠雄
発行所	筑波大学 医学群 医療科学類 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1
発行日	2010年9月25日