日本内科学会学術集会

内科学の展望 (第2回)*

血液疾患を中心として

岡山大学医学部第二内科

会長 平木 潔

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1974—HEMATOLOGY—

President of the Scientific Session: Kiyoshi HIRAKI, M.D.

The Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

国立名古屋病院長

座長 日比野 進

Chairman: Susumu HIRANO, M.D.

Director of National Nagoya Hospital

(1) 再生不良性貧血の臨床

岡山大学医学部第二内科

岩崎 一郎

(1) CLINICAL ASPECTS OF HYPOPLASTIC ANEMIA

Ichiro IWASAKI, M.D.

The Second Department of Medicine, Okayama University, Medical School

I. はじめに

再生不良性貧血なる名称は1935年に故小宮教授により名付けられたが、1888年Ehrlichのaplastische Anämieの報告以来、血液学では甚だ重要な疾患である。しかし、その成因は未だに不明で、治療にも甚だ困惑するのが現状である。昭和47年度より厚生省の“特定疾患”研究の一つとして、再生不良性貧血研究班が組織されたのも、かかる背景があつたからである。

本稿では主に本態性再生不良性貧血について述べることとする。

II. 再生不良性貧血の定義 診断基準¹⁾

本症を論ずるに当り、先ず重要なことは診断基準の確立であるが、再生不良性貧血研究班の「定義等に関する委員会」による案は(表1)のとおりである。I, II項により本症を疑い、III項で他疾患を除外し、IV項により診断をさらに確実にすることになる。

III. 再生不良性貧血患者の実態

昭和47年11月から昭和48年夏にかけて行なわれた再生不良性貧血研究班第一次調査²⁾によれば、実患者数 2,545名(報告分)、全国有病者数3,220～5,054名(推定)である。その年令別分布では50才以上で急上昇し、男では70～74才で人口100万につき49.7のpeakを、女では60～70才で31～

* 本講演は1974年12月15日(日)岡山市古京町
県衛生会館三木記念ホールにて行なわれた。

表1. 再生不良性貧血を診断するための基準(案)
(高久)

- (I) 末梢血において汎血球減少症をみとめる。
(注) (i) 汎血球減少とは成人で赤血球数 $400 \times 10^9/\text{mm}^3$ ・ $350 \times 10^9/\text{mm}^3$ 以下、白血球 $4000/\text{mm}^3$ 以下、血小板数 $10 \times 10^9/\text{mm}^3$ 以下の状態をさしている。
(ii) 汎血球減少の結果、再生不良性貧血患者では一般臨床所見として貧血、出血傾向、時に発熱(主として感染による)を呈する。
(II) 汎血球減少は通常量の造血剤(鉄、葉酸、ビタミンB₁₂、B₆)の投与に反応しない。
(III) 汎血球減少の原因となる他の疾患をみとめない。他の原因疾患とは、白血病、骨髓線維症、癌の骨髄転移、多発性骨髄腫、パンチ症候群、悪性リンパ腫、感染症などをいう。
(IV) 汎血球減少症に骨髄における造血能の低下を示す下記の如き検査成績が加われば診断の確実性が増加する。
1. 末梢血における相対的リンパ球増加
2. 末梢血の網赤血球数が正常よりも増加していない。
3. 骨髄穿刺所見で巨核球の減少とリンパ球比率の増加をみとめる。
4. 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下。
5. 放射線鉄の血漿中からの消失時間(PID)の延長と赤血球交代率(RIT)の低下。
6. 骨髄生検所見で造血細胞の減少。
7. 骨髄シンテグラムで造血骨髄の減少。
(注) 以上の所見はいずれも造血能の低下を示すものであるが、再生不良性貧血患者ではこれらがすべて満足されるとは限らない。
(V) 診断に際しては先づ(I) (II)によって再生不良性貧血を疑い、(III)によって他の疾患を除外し、(IV)によって更に診断が確実なものとなる。しかしながら(V)の所見がすべて揃っていなければ診断の出来ない事はなく、治療に対する反応などを含めた経過の観察によって確定診断に到達する。

38/100万の小高い丘をつくる。推定発病時年齢別分布も有病者年齢別分布と同じ傾向で、老年者の発病が多い(人口100万につき30前後)が、このほかに0~4才とくに0才での発病が100万につき約15と多いのが目立つ。

病型別では、本態性再生不良性貧血が大部分を占める。

地域別分布では、中国・四国・九州に高率な分布がみられる。

死亡統計からみると⁸⁾、本症死亡率は男女とも諸外国に比べて本邦が高く、とくに50才以上で急増するのが特徴的である。

IV. 再生不良性貧血の成因

本症の成因にかんする学説は種々発表されているが、現在では幹細胞障害説と、骨髓静脈洞—毛細管障害説が有力な意見と考えられるので、先づこれらについて簡単に触れ、次にわれわれの現在行なっている成因へのアプローチについて述べることにする。

1) 幹細胞障害説

高久ら⁴⁾⁵⁾⁸⁾は、再生不良性貧血は、erythropoietic disordersにかんするJandell⁷⁾の分類の中の

“erythropoiesisの早期の段階での分化の障害”に相当するという考えを基にして、再生不良性貧血では幹細胞が、自己免疫あるいは、viral infectionのような何らかの障害を受けて、造血障害を来していると推論している。

詳細は本展望の4席での高久教授の報告を参照されたい。

2) 骨髓静脈洞—毛細管障害説

Sinocapillaropathy of the bone marrow

梅原⁹⁾あるいはCrosby & Knospe¹⁰⁾の提唱する説であるが、梅原は本症は亜急性ないし慢性炎症による骨髓の血管機能の失調により、障害の強い時には造血必需物質が骨髓へ全く入らなくなり、いわゆるimport aplasiaがおこり、炎症の程度が弱く、浸出性病変が余り強くない時には骨髓ではhyperplasia、末梢血ではpancytopeniaのみられるexport aplasiaになると主張している。

これは、われわれの教室で行なっている本症の病型分類の説明にも便利で、かなり妥当性があるように考えるが、血管障害の原因が説明されていない。この原因には当然、自己免疫あるいはviral infectionなども推測される。

3) われわれの研究

教室では再生不良性貧血と、その胸腺機能との関係を追究し、本症の解明をこころみようとしている。

a) 赤芽球癆症とその免疫学的異常について
われわれは図1に示すような経過をとつた赤芽球癆症の1例を経験した¹⁰⁾。

すなわち、67才の男性で、昭和44年頃より両上肢に、重症筋無力症症状が出現し、昭和47年3月に胸部X線像で右肺門部に胸腺腫を指摘され、昭和48年2月頃から貧血が増強し、同年4月に教室へ入院した。

入院後の諸検査成績より赤芽球癆症と診断し、昭和48年5月末に胸腺摘出を行なった。

術後、筋無力症症状は改善したが、骨髓における赤芽球系細胞の増加は0.8%と極めて僅かであった。

術後84日目から免疫抑制剤イムラン100mgの併

図1. 胸腺摘出後の経過

用を開始したところ、3週目ごろから赤血球数、血色素量ともに急速に増加し始め、網赤血球89%、骨髓の赤芽球系細胞46.2%、血清鉄86 γ /dlとなり、以後順調に貧血の改善が認められ、ほぼ寛解の状態にいたつた。

赤芽球癆症の発生に対する胸腺の役割については、断定的なことはいえないが、提示した症例の摘出胸腺中には少量(5.5%)ながらB-cellの存在が認められており、抗核抗体、抗赤芽球抗体、Coombs試験などでも陽性を示しており、免疫学的異常の存在⁽¹¹⁾⁽¹²⁾が推測される。また、免疫抑制剤使用により貧血が好転したことも、本症の発現に免疫学的機序の関与したことを示唆するものと考ええる。

b) 再生不良性貧血末梢血リンパ球subpopulation

再生不良性貧血患者の胸腺機能と本症発現の関係を確かめる目的で、ヒツジ赤血球ロゼット形成細胞⁽¹³⁾によるT-cellおよびsurface immunoglobulin bearing cell (SIBC) によるB-cellの検索を行なつた。

成績：健康人では末梢血subpopulation(図2)はT-cell 60.9%, B-cell 30.5%であるのに対し、surface markerがヒツジ赤血球とロゼットを

図2. 健康人末梢血リンパ球構成(%)

形成せず、surface immunoglobulinももたない、null cellが約11%存在し、両者のmarkerをもつboth cellが5%存在する。

これに対して再生不良性貧血では図3の如き成績を示し、T-cell 65%, B-cell 19%, null cell 19%, both cell 5%で、null cellの増加とB-cellの減少傾向が認められる。

図3. 再生不良性貧血患者末梢血リンパ球構成 (%)

検索を行なった全症例をnull cellの多い順に並べてあるが, null cellのとくに著増している症例ではT-cellが減少し, B-cellの減少も著しく, いずれも死亡例および重症例であつた. both cellの出現するような症例はむしろ寛解例で, T-cellが多く, 明らかにnull cellが減少している.

これらの成績は再生不良性貧血のリンパ球は重症になると, surface markerの著しい異常を来たことを示している.

次に, 再生不良性貧血の予後に関係があると考えられる諸因子と, T-cell, B-cellの百分率の関係をみると, Hbおよび栓球数との間に相関が認められる. すなわち, Hbが減量するに従い, T-cellが減少し, B-cellがやや増加を示し, 栓球数の減少が著しい重症例ではT-cell, B-cell%が減少を示す.

図4. 再生不良性貧血患者末梢血リンパ球 (RFC) とPHA反応性の相関

さらに再生不良性貧血の重症度との関係を見ると, 重症になるにしたがい, リンパ球数が減少し, T-cellもB-cellもともに減少する.

ツベルクリン反応とは, その反応が強いものにT-cell高率の傾向がうかがわれる.

c) 再生不良性貧血末梢リンパ球の機能

T-cellおよびB-cellの機能面の検索を, phyto-hemoagglutinin (PHA) およびporkweed mitogen (PWM) に対する反応性からみると, PHA反応性は重症になるにつれて減少するが, PWM反応性には余り変化がみられない.

このPHA反応性をT-cell数との相関でみると (図4), 再生不良性貧血ではT-cell数は多い例から少ない例までばらつきはあるが, PHA反応性は概して低下を示す. すなわち, PHA反応性は一応T-cell specificと考えられているから, T-cell機能の低下が再生不良性貧血では認められることになる.

PWM反応性とB-cellとの相関 (図5) をみると, PWM反応性は比較的保持されており, PWM反応性がよりB-cell specificと仮定すれば, 再生不良性貧血ではB-cellよりもT-cellのdeficitが前面に出ているといえる.

図5. 再生不良性貧血患者末梢血リンパ球 (SIBC) とPWM反応性の相関

図6. 骨髄リンパ球

結局、再生不良性貧血のリンパ球は重症になるほど実数が減少し、T-cell, B-cellもともに減少し、surface markerの異常が著しくなり、PHA反応性も低下し、それは骨髄内での免疫反応に基づく、同時に、骨髄内リンパ球産生の低下を反映するものと考えられる。

d) 再生不良性貧血患者骨髄のリンパ球の subpopulation

再生不良性貧血の骨髄におけるT-cellおよびB-cellの陽性率はT-cell 28.5%と高値を示す。これを他疾患と比較してみると (図6), ITPではT-cellが減少し, B-cellが増加しており, 溶血性貧血, 骨髄腫でもB-cellが増加するから, target organでのB-cellの役割が示唆されているものと考えられる。

e) 再生不良性貧血患者の胸腺¹⁴⁾

Pneumomediastinography¹⁵⁾により再生不良性貧血患者の胸腺陰影を測定すると, 少数例ではあるが平均11.9cm²で, この大きさは橋本甲状腺炎, Behçet病, Sjögren症候群, 重症筋無力症のそれには匹敵し, 陰影は濃淡のむらがあつてcysticな感じがあり, 胸腺遺残組織への脂肪の混在を示唆する。

実験生物学的に, 胸腺がリンパ球のhomeostasisに主役を演じていることは事実で, かかる胸腺陰影の拡大は再生不良性貧血においては, 胸腺からの骨髄造血抑制物質の産生があるのではないかとこの考え¹⁶⁾を支持する結果とも考えられる。

いずれにしても, 再生不良性貧血の成因にかんして, リンパ球ならびに胸腺の演ずる役割についてはさらに詳細な研究が必要である。

f) 薬物による続発性再生不良性貧血について

小宮¹⁷⁾による全国集計報告でも, 続発性再生不良性貧血の原因として, いくつかの薬剤があげられており, 市丸¹⁸⁾は薬物過敏症の薬物によるリンパ球幼弱化現象の結果から, 薬物が生体内で時に抗原として働き, 骨髄造血障害, 血球障害を惹起すると推定しているが, この薬剤過敏反応を実証する方法の開発は, 本態性再生不良性貧血の成因解明のためにも甚だ重要である。

その一方法として⁷⁵Se-selenomethioninによるリンパ球の抗体産生能の測定法¹⁹⁾を, sulfonamideによる再生不良性貧血に應用してsulfonamideの過敏性を証明した²⁰⁾。

症例は49才の主婦で肺結核としてINHおよびsulfa dimethoxin(sulxin) 0.5 g/日の投与を受け

図7. PHA添加時およびサルファ剤添加時におけるglobulin合成 (藤○澄例)

ていたところ貧血を来し、骨髓像では赤血球系0%のerythroid aplasiaの像を示し、PMGの胸腺像の拡大がみられたが、薬剤を中止して約1カ月で貧血は回復した。

この患者のリンパ球を⁷⁵Se-selenomethionineを加えた培養液で4日間培養し、γ-グロブリンに取り込まれる⁷⁵Seを測定して、リンパ球の抗体産生能を調べると、PHA添加によるstimulation indexは14.6と高値を示し、sulxin添加によつてもindex 8.9となり、sulxinに対する過敏反応のあることが認められた (図7)。

V. 再生不良性貧血の病型

本症の骨髓機能障害の程度は様々で、病理所見からも様々な分類がなされ、島峰ら²¹⁾の分類をみても無形成型から過形成型まで様々である。

われわれの教室では、臨床骨髓組織培養による所見と、骨髓像を組み合わせて、I型：骨髓内血球抑留型、II型：成熟抑制型、III型：生成障害型、IV型：混合型、V型：汎骨髓癆型の5型に分類している²²⁾が、臨床経過、予後などを占うためにも甚だ有用である。

VI. 再生不良性貧血の病態

病態の把握は本症診断の補助的方法として甚だ有用である。

1) Sideroblastogram²³⁾

本症ではsideroblast各型の出現率が特徴的なpatternを示し、診断の一助となる。

2) 血清鉄値およびunsaturated iron binding capacity (不飽和鉄結合能) (UIBC)

前者の上昇と、後者の低下も本症に特徴的である。

3) Ferrokinetics

本症では⁵⁹Feの肝・脾への集積が認められ、骨髓への集積は甚だ少なく、血漿鉄消失時間PID_{1/2}Tは延長し、赤血球鉄利用率%RCUは低下し、red blood cell iron turnover (赤血球鉄交代率) (RIT) も低下して特徴的なpatternを示す。

4) 赤血球寿命

大部分の症例で短縮がみられる。

5) ⁵¹Cr標識障害赤血球による脾clearance

正常に比し、延長するものが多く、脾におけるsequestrationの低下がうかがわれる。

6) 骨髓シンチグラム

^{99m}Tc-sulfur colloidによるシンチグラムでは、再生不良性貧血はほとんどactive bone marrowの描出がみられないものから、軀幹骨だけに限局縮小したもの、さらに不鮮明ながらもびまん性に拡がりをもつもの、骨幹部に濃淡入り交つた島嶼状陰影を示すものなどさまざまであるが、いずれも、それぞれの症例のactiveな造血巣の分布にほぼ一致しており、造血能低下の状態を示す。

7) 再生不良性貧血の脂肪酸代謝²⁶⁾

¹⁴C-acetateの骨髓細胞への取り込みをin vitroでみると、本症ではミリスチン酸、パルミチン酸の合成が著しく、炭素数20以上のものの合成は著明に低下する。これは骨髓造血能と密接な関係があるものと考えられる。

8) 再生不良性貧血のアミノ酸代謝²⁷⁾

本症では血清遊離アミノ酸は概して少なく、尿中へのアミノ酸排出が多い傾向があり、未知物質の出現もみられる。

VII. 再生不良性貧血と他疾患との関係

1) 白血病との関係²⁸⁾

教室の実験白血病研究によれば、20-methyl cholanthrene塗布²⁹⁾あるいはRauscher virus接種による³⁰⁾白血病発生実験でも前白血病期に汎血球減少が認められる。ヒトでも非定型的再生不良性貧血と非定型的白血病的鑑別には困難なことが多く、非定型的再生不良性貧血の病態の解析には、とくに入念である必要がある。

2) PNHとの関係

再生不良性貧血との関連で、発作性夜間血色素尿症paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)は重要である。

長谷川³¹⁾はPNHを再生不良性貧血の型で発症したPNH、PNHの経過中に再生不良性貧血の型を示す症例、aplastic anemia-PNH-syndrome症例の3型に分けているが、それぞれの関連は今後追究されるべき重要な問題の一つである。

3) 肝炎との関係³²⁾

肝炎経過中に再生不良性貧血の発生がみられること、chloramphenicol投与により惹起される肝炎—再生不良性貧血症候群などの報告も相次いでおり、とくにvirusとの関連で興味深い問題である。

VIII. 再生不良性貧血の治療

副腎皮質ホルモン製剤が再生不良性貧血の治療剤として導入される以前、すなわち昭和28年以前の本症の死亡率は85%におよんでいた^{33) 34)}が、副腎皮質ホルモン剤の出現以来33~45%に低下し、平均寿命の延長も認められ^{35)~39)}、とくに急性激症型に対する本剤の効果は著しい。

さらに近年にいたり、蛋白同化ステロイドホルモン剤が、より強い延命効果をあげるという報告がなされている^{40) 41)}。

梅原⁴²⁾は副腎皮質ホルモン剤の効果はsinocapillary pathyのsinocapillaryの修復、浸出液の除去によるsinocapillary-haemocytoblast blockageの排除が重要な作用であり、蛋白同化ホルモンの効果はRES機能亢進、細網細胞および毛細管新生作用により、hematopoietic inductive microenvironment (HIM) の改善、transport機能の促進、洞・毛細

管新生作用による造血機能の再生作用であるとしているが、stem cell systemの実験からはstem cell系ではerythropoietin responsive cellのerythropoietinに対する反応性の改善に作用する如き成績⁴³⁾も得られており、かなりの効果が期待出来るようである。

1) 副腎皮質ホルモン剤の効果

われわれは副腎皮質ホルモン剤とACTHの併用療法を本症の基本治療法としており、その効果については後述するが、かなりの効果のあることは既に確認されているところである。

2) 蛋白同化ホルモン剤の効果

長谷川⁴⁴⁾の集計によれば、蛋白同化ホルモン剤により本症を寛解するに至るまでには、かなり大量の投与量が必要である。

男性ホルモン投与では大量投与の方が有効率が高く、蛋白同化ホルモン剤投与では有効率は投与量に関係しないが、大量投与では45才以下の若年群に、少量投与は高年者で良好な成績を示している。

性別による有効率は女性の方に高く、投与期間では6カ月以内では若年者が良く、高年者では6カ月以上の持続投与がよい結果を得ている。

しかし副作用として肝障害、糖尿病、男性化作用などがあり、それらが出現すれば投与中止、あるいは減量を行なつて、充分なる観察を行なうことが必要である。

3) 摘脾療法について

河北⁴⁵⁾は多数の本症に摘脾を行ない、高い有効率をあげており、長いものは38年にも及んで生存している。

われわれの教室でも10数例の症例に摘脾を行なっているが、摘脾群は平均寿命も、摘脾後の生存期間も、非摘脾群に比しやや長いようである。これらの総体的な印象は次の如くである。

- 摘脾後5年までの死亡者が圧倒的である。
- 45才以下の若年者によりよい効果が期待できる。
- 摘脾までの治療期間は1年以上あることが

望ましい。

d) 性別にはあまり関係がない。

e) 摘脾後のリンパ球のsubpopulationおよびその機能： 摘脾後リンパ球数、T-cell%, B-cell%ともに増加がみられ、 γ -globulinは僅かながら増加するが、PHAおよびPWM反応性は低下する。

以上より1年以上にわたって治療を行ない、どんな治療にも反応しないような症例に対しては、摘脾は良い療法ではないかと考えられるが、その適応については慎重でなければならない。

われわれは摘脾の適応を考える場合に、次の如きことを参考としている。

a) 他の治療に反応しないこと、b) ^{51}Cr 標識障害赤血球による脾clearanceの比較的短縮、c) ^{51}Cr による赤血球寿命の短縮、d) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sulfur colloidによる骨髄スキャンで骨髄分布がほとんど認められない。

IX. 教室における本態性再生不良性貧血の治療と予後の解説⁴⁶⁾

昭和28年より昭和46年9月迄の間に教室に入院した本態性再生不良性貧血患者 122例(男74例、女48例)について46年9月現在で調査した結果を示すと次の如くである。

1) 性別ならびに発生年令別生存率

40才以上の老年者群では生存率が低く、予後が悪い。

男性生存率は40.7%、女性生存率は54.2%、平均45.9%で、全症例の平均生存期間は54.6カ月(4年6カ月)、50%生存期間は27カ月(2年3カ月)である。

2) 生存率曲線

推定発病時からの生存期間と、診断確定時からの生存期間はほぼ平行して推移し、診断確定時よりの1年生存率は59.3%、3年生存率は46.3%、5年生存率38.2%、10年生存率15.4%と減衰する。

3) 生存期間による死亡率

全症例を生存期間の長い順に配列してみると、1年も生存できず早期に死亡する者が圧倒的に多く、3年以上発病後生存した場合には次第に死亡

者が減少する。30カ月から50カ月以上経過すると死亡率は13~16%となり、90カ月以上では3.3~3.8%の死亡率となる。

4) 病型別生存曲線

I型が圧倒的に良好で、50%生存期間も77カ月(6年5カ月)と最長を示す。平均生存期間でもI型 113 $\pm$ 63.9カ月(9年5カ月)と最も長く、V型が7 $\pm$ 8.5カ月と最も短かく、病型よりほぼ予後を占うことができる。

薬剤に対する反応もI型が最も良く、V型が最も悪い。II, III, IV型の間中型はI型およびV型の間型的反応をみせるが、むしろV型に近い。

5) 治療別転帰

副腎皮質ホルモン剤とACTH併用群の生存率は53.9%と高率を示し、50%生存期間も3年とはるかに延長して、最も効果があると考えられる。

6) 摘脾療法について

摘脾例全体の生存率は47.0%、50%生存期間は55カ月(4年7カ月)であるが、副腎皮質ホルモン剤とACTHを併用した群にのみ生存例がみられる。

7) 治療別生存曲線

50%生存期間は摘脾55カ月(4年7カ月)、副腎皮質ホルモン、ACTH併用群36カ月(3年)、その他20カ月(1年8カ月)、副腎皮質ホルモン単独使用群10カ月である。

8) 経時的治療別生存率

1年目の生存率は摘脾群が最も良く、次いで副腎皮質ホルモン、ACTH併用群が良好で、2年目になると他の群との差が一層歴然としてくる。

9) 入院時血液像と予後との関係

赤血球数 160万以下、Hb 35%以下、網赤血球数 1万以下ならびに骨髄赤芽球百分率20%以下は予後不良の兆候といえるようである。

10) 短期(10カ月未満)死亡者と長期(90カ月以上)生存者の比較

診断時の検査成績の比較からHb 35%以下、骨髄有核細胞数 6.5万以下、骨髄赤芽球百分率18%以下、血清調 150 γ /dl以上が短期死亡者の一つの目安となるようである。

10. おわりに

本症にかんしては成因の解明，根治療法の開発等，重要な問題が山積しているのが現状である。今後の飛躍的な進歩を希望しながら本稿を終える。

本文中で紹介したわれわれの研究の一部は厚生省特定疾患調査研究補助金によるものである。

文 献

- 1) 高久史磨：再生不良性貧血の診断基準に関して，厚生省特定疾患再生不良性貧血の成因と治療，予防に関する研究，昭和48年度業績集，再生不良性貧血（以下厚生省再生不良性貧血と略），Ⅱ：205，1974。
- 2) 青木国雄，大谷元彦：再生不良性貧血の全国実態調査，厚生省再生不良性貧血，Ⅱ：9，1974。
- 3) 栗原 登：死亡統計からみた再生不良性貧血の疫学的研究，厚生省再生不良性貧血，Ⅰ：15，1973。
- 4) 高久史磨他：再生不良性貧血における造血幹細胞の動態，厚生省再生不良性貧血，Ⅰ：39，1973。
- 5) 高久史磨他：再生不良性貧血における造血幹細胞の動態，厚生省再生不良性貧血，Ⅱ：93，1974。
- 6) 高久史磨：再生不良性貧血の成因—造血幹細胞—，最新医学，29：1024，1974。
- 7) Jandl, J.H.: A symposium on the mechanisms of disorders of erythropoiesis. *Introduction Medicine*, 43: 615, 1964。
- 8) 梅原千治：再生不良性貧血の成因—HIM, Microcirculation disorders, Sinocapillaropathy の立場から—，最新医学，29：1031，1974。
- 9) Knospe, W.H. and Crosby, W.H.: Aplastic anemia: A disorder of the bone-marrow sinusoidal microcirculation rather than stem cell failure. *Lancet*, i: 20, 1971。
- 10) 岩崎一郎他：重症筋無力症および胸腺腫を併発した pure red cell aplasia について，厚生省再生不良性貧血，Ⅱ：129，1974。
- 11) Andersen, S.B. and Ladefoged, J.: Pure red cell anemia and thymoma. *Acta Haemat.*, 30: 319, 1963。
- 12) Björklund, B. and Hellstrom, L.: Studies on the effect of anti-bone-marrow serum. *Acta Med. scand.*, 139: 122, 1951。
- 13) Lay, W.H. et al.: Binding of sheep red blood cells to a large population of human lymphocytes. *Nature*, 230: 531, 1971。
- 14) 岩崎一郎他：再生不良性貧血と胸腺機能，厚生省再生不良性貧血，Ⅱ：121，1974。
- 15) 三辺 謙他：内科領域における Pneumomediastinography の重要性，ことに胸腺異常診断への利用について，最新医学，20：1673，1965。
- 16) Hirst, E. and Williams, H.B.L.: Intrathoracic lymphoid hamartoma. *Thorax*, 19: 469, 1964。
- 17) 小宮正文，岡村裕喜：「臨床病態」調査票の整理報告Ⅰ，厚生省再生不良性貧血，Ⅱ：177，1974。
- 18) 市丸道人，木下耕一郎：薬物誘発の再生不良性貧血，厚生省再生不良性貧血，Ⅱ：243，1974。

- 19) 長谷川真他： ^{75}Se -selenomethionine を用いたリンパ球の globulin 合成能，(in vitro) 臨床血液，13：787，1972。
- 20) 長谷川真他：胸腺肥大を合併したサルファ剤による再生不良性貧血の1例（会），第16回日本臨床血液学会，講演抄録集：75，1974。
- 21) 島峰徹郎他：再生不良性貧血骨髓の病理学的分類の検討，厚生省再生不良性貧血，Ⅱ：145，1974。
- 22) 平木 潔，高橋 功：再生不良性貧血の臨床，臨床と研究，49：109，1972。
- 23) 木村郁郎他：骨髓造血球機能判定法としての sideroblast 検索，日本血液学会雑誌，21：727，1958。
- 24) Iwasaki, I.: Distribution of active hematopoietic bone marrow (bone marrow scintigram). *Acta Haemat. Japonica*, 36: 661, 1973。
- 25) 吉岡溥夫他： $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -硫酸コロイドによる骨髓造血巣分布の研究，核医学，7：1，1970。
- 26) 木畑正義：細胞における脂質代謝—特に血球について，診療，23：2045，1970。
- 27) 岩崎一郎，原昭則：再生不良性貧血のアミノ酸代謝，厚生省再生不良性貧血，Ⅰ：139，1973。
- 28) 岩崎一郎，高橋 功：非定型的再生不良性貧血について，厚生省再生不良性貧血，Ⅰ：173，1973。
- 29) 平木 潔他：発癌性化学物質による白血病の発生について，総合臨床，12：1757，1963。
- 30) 入野昭三：Rauscher ウイルスによる Rauscher 病（赤白血病）の発生機序に関する研究，日本血液学会雑誌，28：877，1965。
- 31) 長谷川弥人，高橋隆一：再生不良性貧血とPNHとの関連，厚生省再生不良性貧血，Ⅱ：227，1974。
- 32) 長谷川弥人他：肝炎後再生不良性貧血の臨床統計的観察，厚生省再生不良性貧血，Ⅱ：219，1974。
- 33) 長谷川弥人：本邦における再生不良性貧血の現況，日本臨床，24：1501，1966。
- 34) 伊藤久雄：再生不良性貧血の臨床追加発言，臨床血液，7：225，1966。
- 35) 梅原千治他：再生不良性貧血—その成因，治療，社会復帰，臨床科学，4：542，1968。
- 36) Adams, E.B.: Aplastic anemia, Review of twenty seven cases. *Lancet*, i: 657, 1951。
- 37) Israels, M.C.G. and Wilkinson, J.F.: Idiopathic aplastic anemia. Incidence and management. *Lancet*, i: 63, 1961。
- 38) Mohler, D.N. and Leavell, B.S.: Aplastic anemia: An analysis of 50 cases. *Ann. intern. Med.*, 49: 326, 1958。
- 39) Smith, L.W.: Report of an unusual case of aplastic anemia. *Amer. J. Dis. Child.*, 17: 174, 1919。
- 40) 三輪史朗他：Oxymetholone 大量投与による再生不良性貧血の治療，厚生省再生不良性貧血，Ⅰ：189，1973。
- 41) Sanchez-Medal, L. et al.: Anabolic androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia. *Blood*, 34: 283, 1969。
- 42) 梅原千治他：再生不良性貧血の治療に関する研究，蛋白同化ステロイド療法を中心に，厚生省再生不良性貧血，Ⅱ：341，1974。
- 43) 前川 正他：

再生不良性貧血の病態並びに治療に関する研究,特にそのERCの変動と蛋白同化ホルモン剤の作用機序について,厚生省再生不良性貧血,Ⅱ:325,1974.—45)長谷川弥人他:再生不良性貧血の治療法の研究,厚生省再生不良性貧血,Ⅱ:317,1974.

—45)片山則孝他:再生不良性貧血における摘脾療法の効果,厚生省再生不良性貧血,Ⅱ:367,1974.—46)岩崎一郎,有森茂:本態性再生不良性貧血122症例の治療と予後の解析,厚生省再生不良性貧血,Ⅰ:181,1973.

(1) 再生不良性貧血の臨床 討論要旨

質問 京大第二内科 恒松徳五郎

再生不良性貧血の成因に自己免疫的機序が関与するかどうかは非常にattractiveなテーマと考えます。先生がリンパ球subpopulationの測定もかかる意味でのアプローチかと察します。リンパ球subpopulationに異常を認めていただけるようですが,これらは原因と結びつくのか或は結果的なもののでしょうか。

質問 自治医大内科 高久史磨

赤芽球癆の患者では最近赤芽球に対する抗体とエリトロポエチンに対する抗体の2種類がみつかつております。先生の症例では抗体は赤芽球に対してのみ証明されたのでしょうか。

質問 国立がんセンター病院 木村禧代二

1) 再不貧患者における脾の関与にかんし,何か特別な根拠となる様な所見は認められないか。
2) 再不貧における溶血の関与如何。

質問 徳島大第一内科 三好和夫

再生不良性貧血の骨髓のhyperplasticの型をaplasticの型と同じ疾患とお考えですか,hyperplasticの型の予後と治療の特殊なことはありますか。

質問 国立名古屋病院 日比野 進

ステロイドホルモンの効果についてどう考えるか。

摘脾のindicationは。

答 岡大第二内科 岩崎 一郎

(恒松先生に) 再不貧におけるリンパ球subpopulationの変化は,再不貧の病因なのか,結果なのかどちらとも現段階ではいえない。しかし今までのdataからは生体のhomeostasisによる変化であつて結果ではなからうかという考えが強い。胸

腺陰影の拡大も同様のことがいえるのではないかと考える。

(高久先生に) われわれのPRCA症例では赤芽球抗体にはつきり検出されたが,他系統の血球に対する抗体は検出しなかつた。

(木村先生に) 脾臓と骨髓の,ことに網内系機能はantagonisticであるという結果を動物実験では得ており,再不貧の骨髓scanでも摘脾前にはほとんどactive bone marrowがみられないものが摘脾後びまん性scan像として現れる症例もあり,再不貧における脾臓の影響は大きいと考える。溶血も重大な影響をもち,再不貧の赤血球寿命は短縮傾向が強い。

教室分類病型Iすなわちhyperplastic typeは他型にくらべて予後が断然よい。

しかし,それでも $\frac{1}{3}$ の症例は激症型となつて死亡するし,病型は流動的であつて,I型から他の型へ変ることもよくあるので,I型も他の型も同一疾患と考える。

(日比野先生に) 1) ステロイドホルモンの効果は,止血と消炎にあると思うが,ACTHの併用はこれら作用を増強し,ステロイドの使用量の軽減も可能となるので教室では両者の併用療法を基本的治療方法として行なつている。

2) 摘脾のindicationは赤血球をlifespan, splenic clearancé,骨髓シンチグラムなどを参考にしているが,今後摘脾前後におけるこれらの検査成績を集積して,さらに確実なindicationを確立する必要がある。

3) Lifespanに対する輸血の影響は,はつきりしない。