



獨協医科大学  
内科学（血液・腫瘍）  
教授

## 三谷 絹子 先生

## 血液医療

# 最前線の 医師を 訪ねる

No.15

### <プロフィール>

1984年東京大学医学部卒業、同大内科研修医、第三内科医員を経て、89年2月、米国ロックフェラー大学客員研究員。帰国後の91年、東京大学医学部第三内科医員、第三内科助手、血液・腫瘍内科助手を経て、2000年4月 獨協医科大学内科学（血液）教授。2010年4月 獨協医科大学内科学（血液・腫瘍）教授。

### 【賞】

- 1994年10月 日本癌学会奨励賞受賞
- 1995年11月 日本医師会奨励賞受賞
- 1995年12月 ベルツ賞受賞
- 1998年4月 東京大学医師会医学賞

### 【研究費】

- 平成16年～平成18年 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 重点研究「骨髄異形成症候群に対する画期的治療法の開発に関する研究」主任研究者
- 平成19年～平成21年 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 重点研究「骨髄異形成症候群に対する病態解明・治療法の開発に関する研究」主任研究者
- 平成29年～ 厚生労働科学研究費 難治性疾患等政策研究事業「特発性造血障害に関する調査研究」主任研究者

## 染色体研究から、白血病の分子病態研究へ。 臨床に、研究に、努力を重ねる日々。

日本血液学会学術集会の歴史の中で初の女性会長に就任した獨協医科大学の三谷絹子教授。母校の東大第三内科時代に染色体研究をスタートさせ、ロックフェラー留学後は、分子生物学、発生工学と研究を進め、白血病発症機序の解明など、大きな成果を上げた。「科学の進歩への貢献がすべての原動力です」と語る三谷先生には、2018年6月2日開催の「つばさフォーラム in 高松」において、骨髄異形成症候群をテーマにご講演いただきました。

そこで今回は、講演の内容を第1部で特集、第2部では30年を超える研究の歩みを中心にお話を伺いました。

インタビュー：大原 純子

### I. 骨髄異形成症候群の特徴と 治療の基本、最新の治療 「つばさフォーラム」の講演より

#### 骨髄異形成症候群とは

本日は、骨髄異形成症候群の解説をさせていただきます。骨髄異形成症候群の英語の病名、myelodysplastic syndromes からそれぞれの頭文字 M (myelo) / D (dysplastic) S (syndromes) をとり、MDS と略しています。本日は簡便のため、MDS と表現させていただきます。

MDS は、3つの代表的な血球である、顆粒球系、赤血球系、血小板系の多系統に形態異常が認められるため、異形成という難しい病名がついており、「骨髄の造血不全と急性骨髄性白血病への移行を特徴とする造血幹細胞のクローン性疾患群」とまとめられます。その特徴は、大きく3つ挙げられます。まずは、造血幹細胞が遺伝子異常を獲得する点です。

造血幹細胞（血液細胞のおおもとになる細胞）に遺伝子異常、つまりDNAの傷が付き、異常細胞になります。このDNAの傷が血液細胞の増殖に有利なものであるとすると、遺伝子変異を持った細胞のみが増殖をしていきます。これをクローン性増殖と表現します。そして、無効造血を起すことが特徴となっています。無効造血は骨髄中の血液細胞が完全に成熟出来ないことをいいます。そして増殖に有利な遺伝子異常、DNAの傷を持った細胞がクローン性に増殖をしますと、正常細胞は増殖を抑制されてしまいます。

続きまして、「骨髄の造血不全」です。

MDS を発症すると、骨髄中は、通常の正形成ですが、末梢血の正常血球は減少を来す（無効造血）が起きています。これが、骨髄不全、造血不全といわれる病態です。再生不良性貧血のように造血幹細胞がダメになっただけで、まったく血球が産生されない造血不全もありますが、MDS の場合、造血細胞は産生されています。骨髄の検査はマルクをしてみますと、骨髄の中にはたくさん血液細胞があります。にもかかわらず、末梢血の血球が減ってしまう。これが無効造血であり、MDS の特徴的な病態です。再生不良性貧血の造血不全と結果は同じなのですが、その過程が少し違ふとご理解いただければと思います。

そして、この病態は急性骨髄性白血病へ転化することがあります。後ほど説明させていただきますますが、MDS は治療を決める時に、病気を分類して予後を予測します。そこで高リスク群、危険が高いと分類された方は、白血病への転化の危険があるということです。その場合、異常な白血病細胞の増殖により、正常造血はもっと抑制されてしまいます。これは特徴ではありませんが、すべての方に起こるわけではありません。

#### MDS の疫学

図表1に示しましたように、中年齢あるいは高齢者に好発する病態です。まれに若年者にもみられます。MDS は非常に診断するのが難しい病気ですので、どれだけ診断できるのかによって、この数字は変わってくるのだと思いますけれども、社会的に高齢化が進ん



図 1

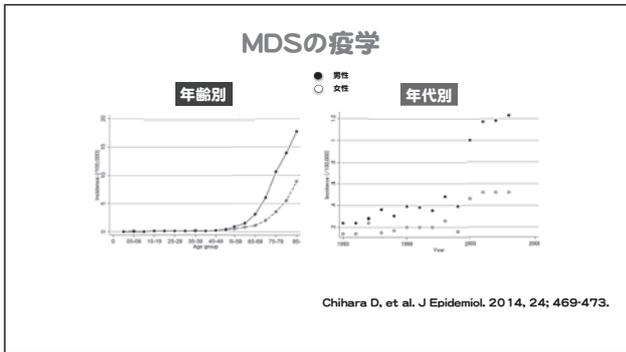


図 2



図 3

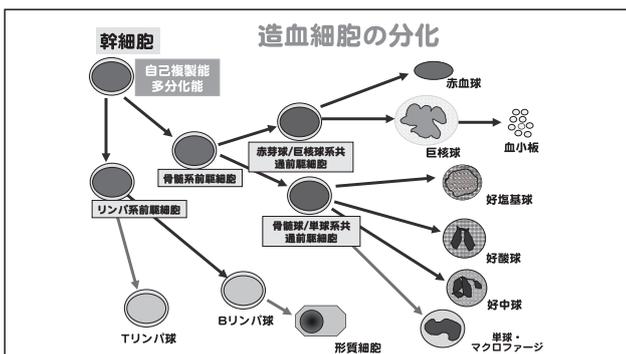


図 4

れているということ、一方で診断技術が進歩していること、また、他の固形がんを治療した後、造血細胞のDNAに傷が入ってしまったって起こる二次発症が増加傾向にあるということから、現段階では、患者さんはこれより多いと思われれます。

図表1の下端は、厚労省研究班の特発性造血障害調査研究班による登録調査の報告です。この研究班はMDSも対象としており、現在私が班長を務めています。2017年の時点では、研究班に登録された15歳以上のMDSの患者さんは、380例になります。実際の患者さんの1万数千人に比べたらだいぶ少ないのではと思われるかもしれませんが、この研究は、厚労省の行っている臨床調査個人表では拾えないような情報を集め、かつまた患者さんの検体を集めながらの調

査研究でありますので、内容が少し詳しいとご理解ください。図表を見ると、日本のMDSの患者さんの年齢中央値は64歳と記載されています。欧米では70歳と記載されていますので、日本の患者さんは平均的に少し若い傾向にあります。男女比は2対1ということで、男性に多い病気となっています。

図表2は、MDSの疫学研究者が発表したデータです。左は年齢別、右側は年代別のグラフです。左側のグラフでもおわかりのとおり、高齢になればなるほど、急激に病気の発症率は上がってきます。発症率は10万人対数人といわれていますが、75歳以上の方の発症率は、男性では10人以上、女性でも6人前後になります。右側は年代別です。最近のデータはないのですが、やはり、昔に比べて発症率は

圧倒的に高くなっている様子が見て取れると思います。その理由として、社会が高齢化しているということ、診断の技術が進歩しているということ、が挙げられると思います。

**造血のしくみ**

MDSという難しい病気をご理解いただくために、造血のしくみを知っていた必要があります。造血は骨の中にある血液の塊のような骨髄という組織で営まれています。そして骨髄には造血幹細胞というおおもとの細胞があり、赤血球、白血球、血小板という血球が分化成熟してきます。これが造血の基本的なしくみです(図表3)。

図表4では、もう少し詳しく解説しています。

末梢血(血液)の中には、全身の臓器に酸素を運ぶ赤血球、血を止める作用を持つ血小板、そしてさまざまな白血球があります。もっとも高頻度に観察されるのは好中球で、主に細菌に対する感染の防御機構を担っています。この好中球に加えて、同じように細胞質に顆粒を持ったアレギー反応を担っている好酸球や好塩基球のような血球があります。この好中球や好塩基球、好酸球は、細胞質の中にある顆粒を染色した時にピンクになるか、オレンジになるか、あるいは紫になるかで分けている血球の名前です。

一方血球には、細菌や異物の侵入を防ぐ単球・マクロファージがあります。リンパ球は、主にT細胞、B細胞に分けられます。

これらは、骨髄の中にあるおおもとの

造血幹細胞から生まれてきます。造血幹細胞は自己複製能があり、すべての血球を生み出しています。例えば、造血幹細胞はリンパ系の前駆細胞に育っていくこともありますし、骨髄系の前駆細胞に育っていくこともあります。リンパ系の前駆細胞からは、Tリンパ球、NKリンパ球、Bリンパ球が産生されます。一方骨髄系の前駆細胞からは、赤芽球（赤血球になる未熟な前駆細胞）、血小板を産生する巨核球になる共通の前駆細胞、3つの白血球と単球系に分化する共通の前駆細胞が産生されます。

したがって、赤血球と血を止める血小板は、先祖を見てみると比較的近い血球といえます。一方、白血球の中の大半分を占める、好中球、単球・マクロファージ、その他の白血球は、同じ祖先様から成熟してきた血球ということになります。

### MDSの血球減少の原因

ではMDSの血球減少の原因を図表5でお示したいと思います。

もう一度骨の中の様子を見てみましょう。正常の造血細胞にはおおもとの造血幹細胞があり、ここからさまざまな血球が分化あるいは成熟してきます。血球は最後まで成長・成熟をすると初めて、血管の中に血球として出てきます。この造血幹細胞は、骨髄異形成症候群においてもさまざまな血球を一生懸命産生しています。とはいえ、最終的に血球が成長できず、骨髄の中で、途中で壊れてしま

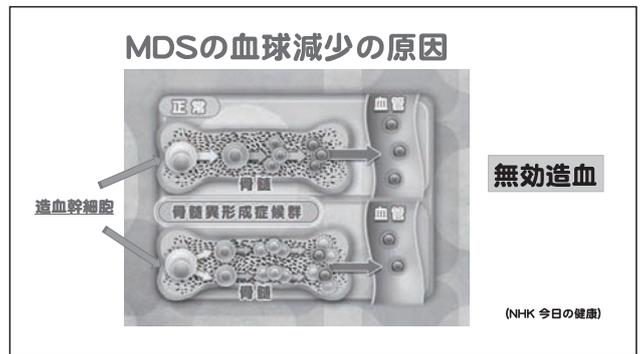


図5

### 複雑なMDSの病態

ます。すなわち、造血細胞がたくさんあるにもかかわらず、血管の中に流れている血球が減ってしまうのが、MDSの主な病態です。これを無効造血という言葉で表現をしています。

MDSは人にもよりますけれども、病期の初めから徐々に遺伝子変異を獲得して、進行していく性質の病気です（図表6）。病初期のMDSの幹細胞には、自己複製能があり、骨髄系の前駆細胞に分化をして、赤芽球や骨髄球、巨核球になったりします。本来でしたら赤芽球は核がとれて、赤血球になりますし、骨髄球は成熟して好中球になります。巨核球は血小板を産生するはずですが、MDSの場合、名前の起こりでもあ

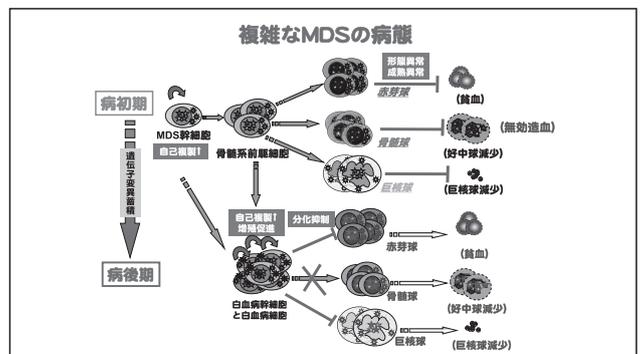


図6

### MDSの発症と進展

さまざまな血球の形態異常があります。成熟の異常があるために、血球が成長することができず、結果として末梢血では血球が少ないということになります。病気が進むにつれて、遺伝子変異を持ったMDSの幹細胞は徐々に増加し、人によっては白血球幹細胞に近い性質になって、白血病になることがあります。

では、MDSの発症と進展を遺伝子変異の蓄積という観点から、見てみたいと思います（図表7）。MDSは、正常な造血幹細胞の中のどれか一つに遺伝子の傷が入ることによって始まります。増殖に有利な遺伝子変異だとすれば、この造血幹細胞自体も増えていきますし、そこから分化成熟していく血球も増えていき

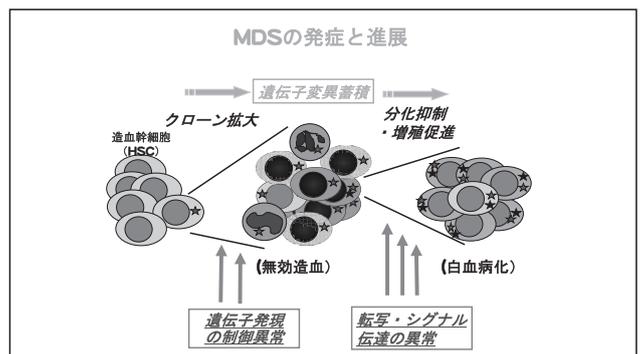


図7

ます。この状態になりますと、骨髄中のほぼ全部の細胞は、同じ遺伝子変異を持っているということになります。これがクローンの拡大と呼ばれるものです。そしてこの遺伝子変異を持った幹細胞から生まれてくる血球は、最終的に成熟できず、無効造血が起きます。このままの状態で経過をされていける患者さんも多いですが、場合によっては、遺伝子の傷が増えていき、正常に分化できない、あるいは増殖しやすいような性質を獲得して、白血病が起くることもあります。この遺伝子変異の最初の段階で見られるものは、遺伝子発現に関する遺伝子の異常です。後期に出てくるものは、転写や細胞に増殖しなさいとシグナルを伝える分子の遺伝子異常であったりします。

### MDSで観察される分子異常

MDSで観察される遺伝子異常は、6種類あるいは7種類に分類されています。図表8が示すように、MDSの病態は非常に多様です。多様なMDSの病態や経過を決定しているのが遺伝子変異ですが、MDSの場合、患者さん共通の遺伝子変異はほとんどありません。10%以上の頻度で現れる遺伝子変異は、MDSでは高頻度に見られる異常ということになります。わずか4種類ほどです。5〜10%の頻度で現れるものも4種類くらいしかありません。大半は5%以下の頻度ですが観察されず、MDSと名前前はついてはいますが、病態は患者さん一人ひとりで違いがあると推測されます。

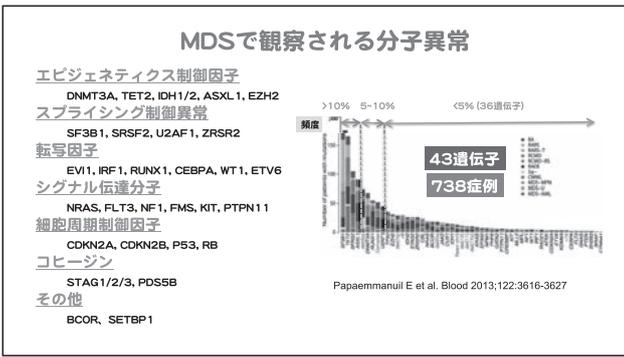


図 8

### 遺伝子発現と蛋白翻訳の仕組み

図表9は、私たちの生命現象である遺伝子発現と蛋白翻訳のしくみを示しています。例えば細胞が分化成熟をして機能を発揮する、あるいは増殖をして増える、あるいは不要になった細胞がアポトーシスで死ぬ、あるいはがん化したり、老化したりする、といった生命現象は、基本的に、遺伝子が発現して、メッセージャーRNAができて、そこから蛋白質が作られる、ということにより司られています。急性骨髄性白血病も同じですけれどもMDSという病気では、こういう遺伝子の発現や、RNAのスプライシング、蛋白翻訳に関係するさまざまな遺伝子異常があるとされています。

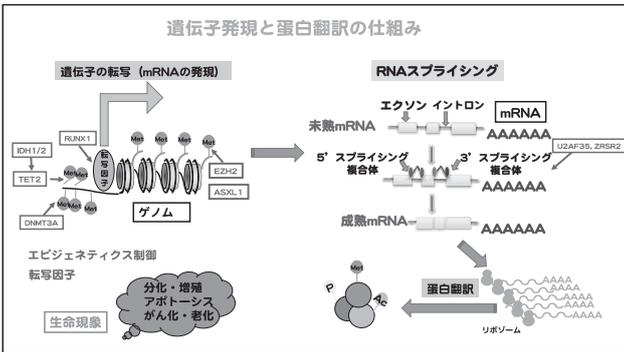


図 9

ら病気なのでしょうか? というられると、それは違います。MDSの病気の初めに観察されるような遺伝子異常は、正常人と考えられる方の末梢血にも実は存在している、4年前に報告されました。

### 高齢者末梢血に観察される遺伝子変異

ではどのくらいの頻度で正常人に遺伝子異常が観察されるのでしょうか。図表10を見ていただくと、年齢が進めば進むほど、遺伝子異常を持つ方が増えてくるのがわかります。例えば65歳を超えると、血球減少もなくなってきた健康だと思っいる人も、6〜7%の頻度で病気の方と同じような遺伝子異常を持っています。これが健康人に見られる高頻度な変異遺伝子ですが、先ほどご紹介したMDSの患者さんに見られる遺伝子異常と同じで

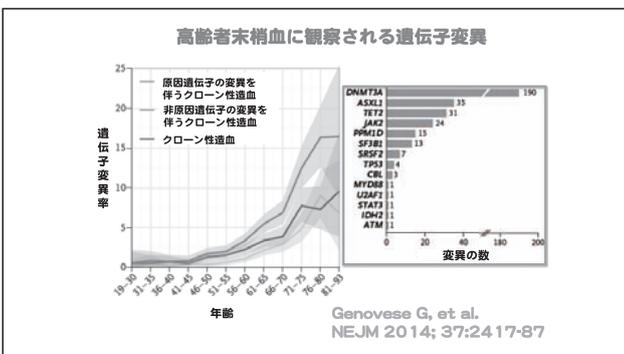


図 10

あります。

### クローン性造血の造血器腫瘍発症・生命予後への効果

では、これらの遺伝子異常を持った方、いわゆる健康だと思われる方はどういう経過をたどるのでしょうか(図表11)。クローン性造血なしの線は遺伝子変異のない方、クローン性造血ありは、遺伝子異常がある方です。2つの線を比較していただくと、その時は健康だと思っいても、遺伝子に異常がある方は、造血器腫瘍を発症する可能性が高いです。そのリスクは遺伝子異常がない方の10倍以上といわれています。また、遺伝子異常のある方のご生存は、ない人に比べると悪いです。なぜ生存率が悪くなるかというと、必ずしも造血器腫瘍になるからで

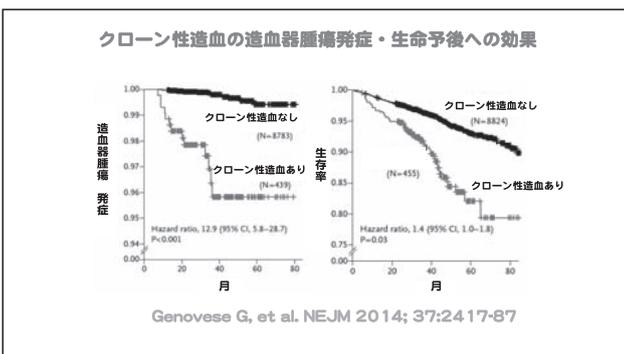


図 11

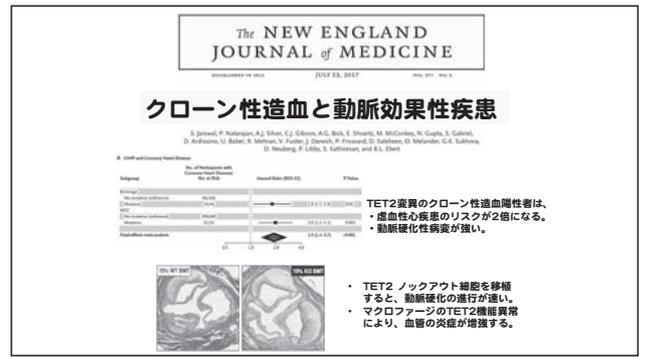


図 12

は、2017年に有名な雑誌に報告された論文です。MDSで観察されるような遺伝子異常を持つ健康人の方、いわゆるクローン性造血をお持ちの方は動脈硬化性の疾患を発症しやすいということが大規模な疫学研究で検証されました。図表12が示すTET2変異は、MDSでもっとも多い遺伝子変異の一つです。この遺伝子異常を持っていらっしゃる方は、虚血性心疾患、狭心症や心筋梗塞、になるリスクがない方の2倍になるそうです。画像検査を行うと、動脈硬化性病変が強いということがわかってき

ました。実際にマウスの実験を行い、このような遺伝子異常を持った造血細胞を移植すると、動脈硬化が強くなるということが証明されています。

### MDSの症状

それでは、MDSの症状にお話を移していききたいと思います。今一度、末梢血にある3つの血球、赤血球、白血球、血小板の役割についてご紹介したいと思います。

赤血球はその中にパックされているヘモグロビンという蛋白質に酸素をつけて、全身の臓器に酸素を運搬する役割を担っています。白血球は感染に対する防御機構を担当しています。血小板は血を止める役割を担っています。

MDSの基本的な症状としては、赤血球、白血球の中でも好中球、それから血小板の減少に基づいた症状が出てまいります。赤血球が減ると貧血になります。貧血症状に対しては、現在では赤血球の造血刺激因子が使えます。ダルベポエチンという薬剤ですが、造血因子を使うことによって、貧血が解消されるようになります。昔のようにたくさん輸血を受けるということが回避される方も出てきました。また、輸血が定期的に必要なになってしまった方も、輸血量を減らすことができます。ダルベポエチンで効果がない場合には、輸血をせざるを得な

いのですけれども、輸血が頻回におよびますと、輸血をした赤血球の中にある鉄が体内にたまり、大事な臓器に沈着します。肝臓にたまると肝硬変、心臓にたまると心筋症になりますし、脾臓にたまると糖尿病になったりします。でも今は、体の中にたまってしまふ鉄分をうまく除いてしまうような鉄キレート剤が使えるようになっていきます。昔は静脈注射をしていたのですが、今は経口鉄キレート剤が使えます。

好中球減少が起きますと、細菌感染を中心としたさまざまな感染症を起すようになります。発熱や肺炎、口内炎などが起きます。白血球が少ないというだけでは、治療の対象にはなりません。白血球が少ない結果、感染症を実際に併発してしまつたような場合には、白血球を増やす造血因子、好中球コロニー刺激因子、G-CSFという製剤を使うことができます。

また、血小板が減少すると、血を止める能力が低くなりますので、血が出やすくなります。皮膚の出血や歯肉出血、鼻出血を起すこともあります。重大な脳出血や肺出血を起すことも、ゼロではありません。対症療法として、血小板輸血が行われます。

### MDSの診断

続いて、MDSはどのような手順で診断されるかということを図表13にまとめられています。

まず特徴的な臨床経過から、MDSと

#### MDSの診断

1. 特徴的な臨床経過
  - ・高齢者
  - ・慢性かつ進行性の貧血、血球減少
2. MDSを示唆する検査所見 (末梢血検査)
 

血球減少:	汎血球減少 (47%)
	貧血+白血球減少症 (17%)
	貧血+血小板減少症 (17%)
	貧血 (13%)
3. 確定診断 — 形態異常と無効造血 (骨髄検査)
  - ・無効造血の証拠: 骨髄過形成
4. 悪性疾患の証拠 — 染色体・遺伝子異常の存在
  - ・染色体異常: -5/5q-, -7/7q
  - ・エピジェネティクス遺伝子変異: TET2, DNMT3A, IDH1/2
  - ・スプリング転写因子遺伝子変異: SF3B1, UZF1,
  - ・転写因子異常: RUNX1
  - ・シグナル伝導異常: RAS

図 13

という病気を疑います。確率的には高齢者が多いですね。慢性であり、かつ進行性の貧血や血球減少が特徴です。

毎年、健康診断を行っている方もいらっしゃると思うのですが、データを継続的に見ると、血球減少がじわつと進んでいくのがこの病気の特徴的な臨床経過です。

MDSを示唆する検査所見としての末梢血の血球減少は、人それぞれです。全部の血球が減ることを汎血球減少症といいますが、そういう状況で発症される方が5割弱。一方、貧血だけの方も1割以上いらっしゃいます。残りの方は、2つの血球系統に減少がみられるということになります。

確定診断は、さまざまな形態異常と無効造血の証明によります。血球が減って

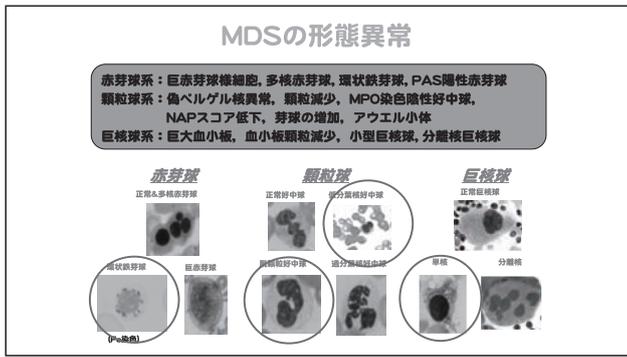


図 14

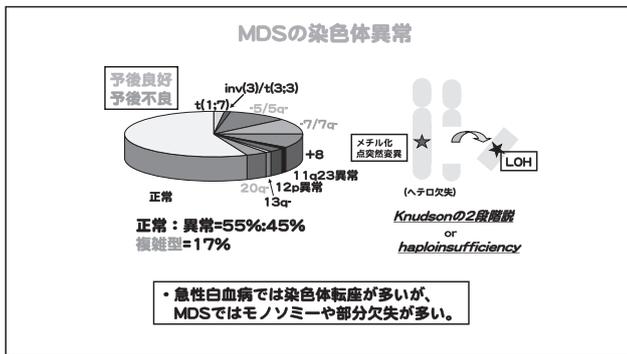


図 15

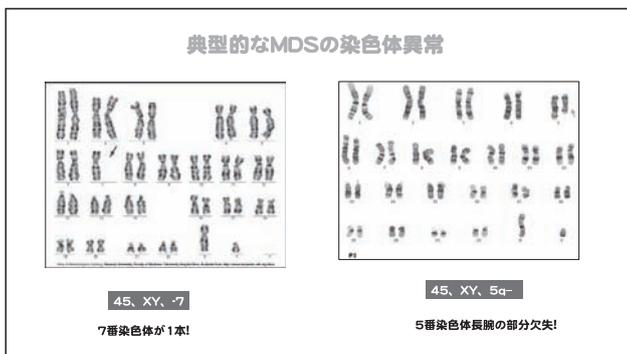


図 16

図表14を見ると、赤芽球系、顆粒球系、巨核球系に、たくさん形態異常が記載されています。とはいえ、形態異常があったら、直ちにMDSである、ということにはなりません。ここに記載されている形態異常の一部は、栄養不良性の貧血のような良性の疾患であっても、あるいはただご高齢になられた、というだけでも出てきます。MDSと診断するには、特異的な形態異常を見つけていただく必要があります。

赤芽球は、将来赤血球になる、おおよその血球ですけれども、正常な赤芽球は核が一つです。この核が抜けると赤血球になります。MDSの場合、いろいろな赤芽球系の異常がありますが、一番診断が確定するのは、環状鉄芽球を証明することです。証明するために鉄染色という特異な染色をしますが、核の周りに鉄が

### MDSの形態異常

図表14を見ると、赤芽球系、顆粒球系、

いるのに骨髄中にたくさん細胞がいたら、無効造血だと診断をされます。骨髄過形成と呼ばれる状況です。腫瘍性疾患の証拠、つまり、染色体や遺伝子の異常の存在が認められれば、より診断は確定的になります。染色体異常として多いのは、5番染色体が1本になってしまったり、5番染色体の一部が欠落する異常、あるいは7番染色体が1本になったり、7番染色体の一部が欠落する異常です。染色体に関しては、日常の診断時に検査されていると思いますが、その他の遺伝子異常の検査は、保険診療外ですので、できる施設とできない施設があると思います。

巨核球系に、たくさん形態異常が記載されています。とはいえ、形態異常があったら、直ちにMDSである、ということにはなりません。ここに記載されている形態異常の一部は、栄養不良性の貧血のような良性の疾患であっても、あるいはただご高齢になられた、というだけでも出てきます。MDSと診断するには、特異的な形態異常を見つけていただく必要があります。

沈着したミトコンドリアという細胞質内の器官が観察されたら、MDSに間違いないです。

顆粒球系にもさまざまな異常があります。核が分葉しているのが正常の好中球ですが、分葉の程度が悪い、あるいは、本来細胞質に存在する顆粒がないものはMDSの特徴的な異常といわれています。また、血小板を作っている巨核球に小さいものが出てきたら、それはMDSがかなり疑われるということになります。

図表16は、ご自身でありご覧になることはないと思いますが、私たちが医療者が骨髄検査をした時に、ルーティンで見ている染色体検査の所見です。正常な人は染色体が46本あります。1番から22番までは一対、2本ずつ存在します。そして性染色体は、男性でしたら、XY、女性でしたら、Xが2本あり、合計46本になります。

MDSでよく見られる染色体異常は、例えば、本来2本あるはずの、7番染色体が1本になったようなもの、あるいは矢印が示す5番の染色体の長腕の欠失のような染色体異常が出てきます。基本的には染色体の一部、あるいは全部がなくなっているような異常が多いです。

図表17(次頁掲載)は、診断に用いられる染色体異常です。先ほどお示した、7番が1本になってしまった、あるいは7番の染色体の一部がなくなってしまうようなものが、頻度が多いものです。もともとのMDSの患者さんでは1割、治療に関連して発症した方は5割くらいの方に見られます。1本全部なくなるこ

### MDSの染色体異常

染色体異常の検査は、日常の検査でな

されているものです。図表15は、先ほど紹介した厚労省の研究班でずいぶん前に調べたものですが、MDSでは約半分く

### 診断に用いられる染色体異常

unbalanced	Primary MDS	Therapy-related MDS
-7 or del(7a)	10%	50%
-5 or del(5a)	10%	40%
i(17p) or t(17p)	3-5%	
-13 or del(13a)	3%	
del(11a)	3%	
del(12p) or t(12p)	3%	
Del(9a)	1-2%	
dic(1)(q13)	1-2%	
Balanced		
t(11;16)(q23;p13.3)		3%
t(3;21)(q26.2;q21.2)		2%
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1%	
t(2;11)(p21;q23)	1%	
Inv(3)(q21;q26.2)	1%	
t(6;9)(p23;q34)	1%	

図 17

### MDS分類の基本的な考え方 (分類)

1. 異形成を有する血球の系統数：1系統 vs. 多系統
2. 環状鉄芽球 (SF3B1遺伝子変異の有無)
3. 5q-型染色体異常の有無
4. 骨髄中の芽球 (=白血球細胞の比率)

図 18

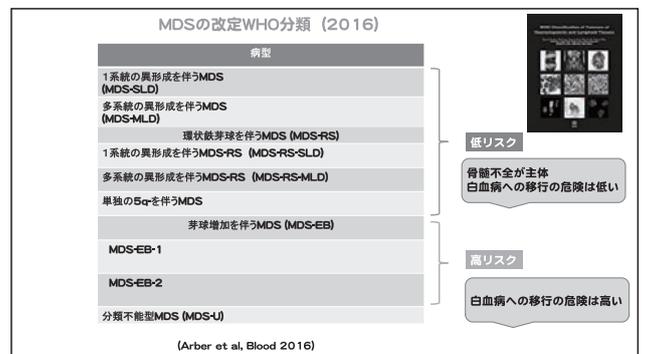


図 19

### MDSの予後判定のための国際予後判定システム (IPSS-R)

項目	配点						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
骨髄芽球比率 (%)	≤2	—	<2~<5	—	5~10	>10	—
Hb (g/dL)	≥10	—	8~<10	<8	—	—	—
血小板数 (x10 <sup>9</sup> /μL)	≥100	50~<100	<50	—	—	—	—
中性球数 (x10 <sup>9</sup> /μL)	≥0.8	<0.8	—	—	—	—	—

芽球グループ	染色体異常	リスク群	点数
極めて良好	-, del(11a)	極めて良好	≤1.5
良好	正常, del(5a), del(12a), del(20a), double including del(5a)	良好	>1.5~3
中間	Del(7a), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones	中間	>3~4.5
不良	inv(3) / t(13a) / del(3a), double including -7/del(7a), 複雑核型 (3 番の以上)	不良	>4.5~6
極めて不良	複雑核型 (3 番より多いもの)	極めて不良	>6

骨髄芽球形成能の国際標準と診断の染色体タイプ(訂正)作成のためのワーキンググループ:「骨髄芽球形成能の国際ガイドライン 2016 年度改訂版」

図 20

ともあるし、一部が短くなって、欠落していることもあり。これも、一次性のMDSが1割、二次性のMDSになると、4割と非常に高頻度に出てきます。一方、相互転座型の染色体異常は、MDSでは少ないです。AMLではこういうパターンが多いです。図表掲載のt(3;21)転座は、私が長く研究してきたものです。

## MDS分類の基本的な考え方

まず、異形成を有する血球の系統数が一つなのかあるいは多系統に及んでいるのかで分類します(図表18)。先ほどお示した形態異常がどの血球系統にあるかということになります。

次に、環状鉄芽球の有無で分類しています。赤芽球は赤血球のご先祖様です

れども、環状鉄芽球が出てくると、特徴的な分類になります。

染色体異常も大事ですね。5番染色体の一部がなくなるタイプの染色体異常を持つている人は特異な経過、あるいは治療効果がありますので、5q-型染色体異常として分類されます。

最後に骨髄中の芽球の比率です。芽球は形態学的に認識できるもつとも未熟な細胞で、ほぼ白血球細胞ということもいえるかもしれません。これらの比率によって、分類が変わってきます。

図表19をご覧ください。MDSの分類は、WHO(世界保健機関)で定期的に改定をされています。

MDSだけではなく、骨髄系、リンパ系の腫瘍は全部改定されますが、2016年の改訂版は、このような形で

分類をしています。

基本的には、白血球細胞に見える細胞が増えかかっていない低リスクのMDSを、血球異形成の系統数により、1系統を伴うMDSに分類しています。また、環状鉄芽球を持つているMDS、5q-を伴うMDSは、別途で分類します。これらが低リスク群です。

一方、芽球が増えているMDSは、増え方によって、分類されています。これらが高リスクのMDSということになります。

低リスクの場合は、骨髄不全、血球減少が主な病状になります。白血病へ移行する危険性は低いグループですね。一方、高リスクというのは白血病へ移行する危険性が少し高くなってきたグループとい

うことになります。

## MDSの予後予測スコア

MDSは、これまでお話ししましたように、患者さん一人ひとりで経過が違います。また、急いで治療しなくてもいいことが多いので、国際予後判定システムを使って、予後を判定してから、治療に取り掛かります(図表20)。

今回はご紹介できませんが、急性骨髄性白血病(AML)は、待ったなしの状況ですので、まずは化学療法をするということになります。しかし、MDSと診断した場合、私たちが医療者が分類の次に行うことは、予後予測をすることです。

予後を予測するためには、染色体異常の種類、骨髄中の芽球の比率、末梢血中の血球の減少の程度を計算します。その

結果に基づき、リスク群を極めて良好から極めて不良に分類します。図表20が発表されたのは2012年ですが、5つのリスクに分類すると、生存や急性骨髄性白血病への移行も分類できるといわれています。

しかし図表21が示すデータ自体、私は少し弊害があると思っています。患者さんがセカンドオピニオンで、外来にお見えになることがあります。主治医の先生に、IPSS-Rの予後予測ではこれに分類されているので、これくらいの子供といわれました。本当でしょうか」と、質問を受けることがあります。このデータは、あくまで染色体異常と骨髄中の芽球比率と血球系統の減少の程度を勘案して分類したら、こうなった、ということ。私たち医療者が患者さん一人

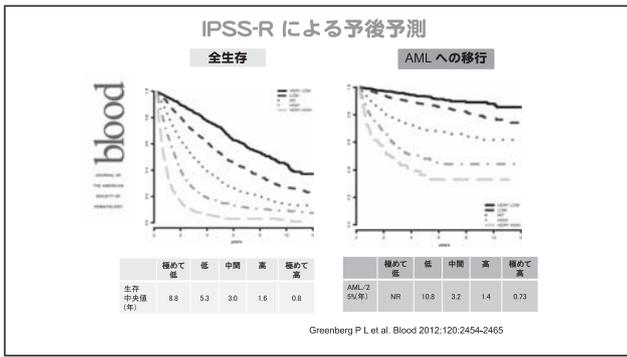


図 21

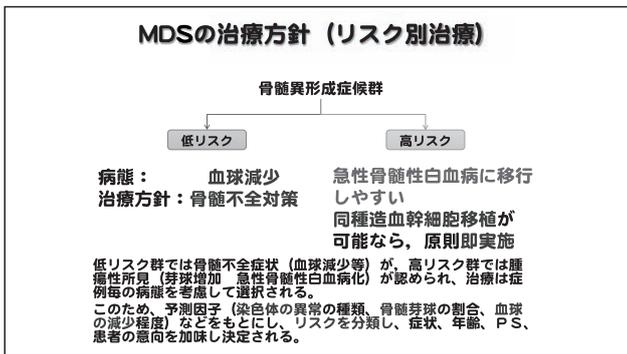


図 22

ひとりの経過を考える時に、考慮しなければいけないのは、ご年齢や合併症の有無、臓器の状態、その時点での元気さ、パフォーマンスステータスという言葉を使いますが、そういうことをいろいろ考えたうえで予測をしないと行けないですね。ですから、金科玉条のごとく、この図だけを見ていただく必要はないと思います。また将来的には、遺伝子異常もこの層別化の中に入ってくると思います。

### MDSの治療方針

MDSの治療は、このようにリスクを分類することによって始めます。それは低リスクで血球減少を主体とした病態であるのか、高リスクでAMLに移行しやすいのかというような分類になります。(図表22)。

低リスクの方は血球減少に対する対症療法、つまり骨髄不全対策が主になります。高リスクの方は、治療を目指すのであれば、可能な限り、同種造血幹細胞移植を受けていただく必要があります。その際考慮しなければいけないのは、症状、年齢、パフォーマンスステータスの程度、あるいは患者さんご自身のご意向もあるでしょうから、そういうことを考慮して、最終的な治療法を決定してまいります。

低リスクの場合、症状がなければ、経過観察でよい方もたくさんいらっしゃいます。血球減少が少しあり、症状が出ていない方であれば、足りない血球を補うための輸血や造血刺激因子、サイトカインの治療をします。そのほか、保険適用外になりますが、ビタミン療法、免疫抑制療法がありますし、5番の染色体の一部がないような5q-の症例に対しては、レナリドミドという分子標的療法も適用になっています。

高リスクの方は可能な限り、移植をしていただきたいですし、移植できない方は、今はアザシチジンという分子標的療法を行うのが一般的です。もちろん、用量を調節した抗がん剤による化学療法もあるとは思いますが、現在では移植ができない場合の第一選択は、アザシチジンを使うということになります。

### 低リスクの治療

続いて、治療のご説明をします。低リスクの治療には、輸血があります。赤血球が足りない人は輸血をしていただ

くことが可能です。日本の輸血療法がイドライン・指針には、ヘモグロビン値が6〜7g/dlだったら、輸血を開始しましょうと、書いてあります。でもこれは少し低すぎる値です。輸血を我慢してこんなヘモグロビンが低くなりますと、社会的に活動されている方、あるいは日常生活でも肉体を使うような趣味のある方には、厳しいと感じる状況といえます。個人の自覚症状や社会的な活動性によっては、もっと高いヘモグロビン値でも輸血をしていただくことも可能です。ただ輸血量が多くなると、肝硬変、糖尿病、心筋障害の原因となる鉄過剰症になりますので、これを予防するために、経口鉄キレート剤を服用していただくことになっています。

血小板が少ない方は血小板輸血をしていただきます。慢性血小板減少症の場合には、0.5万/ml以下が輸血の適応です。1万/mlでも患者さんは心配されるのですが、やたらに輸血すればいいということではないので、これを目安にと指針には書かれています。出血傾向、特に眼底や脳、肺などの重要な臓器に出血傾向があれば、その限りではありませぬから、血小板数を高めに保つ、ということになります。血小板輸血の時にはアレギー反応が起きやすくなっています。

### 輸血による有害事象

図表23(次頁掲載)は、以前MDSのシンポジウムでディスカッションされた輸血の実態調査です。日本、日本を含む

第8回国際MDSシンポジウムにおける  
輸血の実態調査結果

	日本	日本を含むアジア・太平洋地域	欧州	ラテンアメリカ
輸血開始の目安となるHb濃度	6-8 g/dL	6-9 g/dL	8-10 g/dL	7-10 g/dL
目標Hb濃度	7-10 g/dL	7-10 g/dL	8-10 g/dL	9-10 g/dL

図 23

アジア・太平洋領域では、輸血を我慢している傾向にあります。輸血開始の目安となるヘモグロビン値は、日本の臨床の現場では、6-8 g/dLくらいですが、欧州やラテンアメリカですと、8-10 g/dL、7-10 g/dLなど、非常に高めに設定されています。高めに始めれば、それだけ輸血量が増えてしまつて、鉄過剰症のリスクも増えますが、欧米の患者さんは個人の日常生活、アクティビティを重視されるので、結構早くから輸血をされているという実態があるようです。

とはいえ、輸血は万能ではありません。有害事象はたくさんあります（図表24）。特に感染性のもものでは、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV-Ⅰなどが起きる場合があります。数年前にはHIVの輸血をってしまったというケースもあり

輸血による有害事象の分類

感染性	ウイルス 細菌 その他	選発型	B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HIV、HTLV-Ⅰなど	
		即時型	敗血症性ショックなど	
非感染性	溶血性	選発型	梅毒、マラリア、シャーガス病など	
		即時型	免疫性	ABO不適合輸血
		選発型	免疫性	ABO以外の血液型不適合輸血
	非溶血性	即時型	免疫性	発熱、悪寒、蕁麻疹、アレルギー反応、ショック、アナフィラキシー反応、輸血関連急性肺障害、輸血後GVHD
		選発型	免疫性	低カルシウム血症、高カリウム血症、輸血関連循環負荷、低体温、空気塞栓
		選発型	免疫性	輸血後茶斑病、血小板輸血不応
		選発型	免疫性	輸血後鉄過剰症

図 24

ましたが、最近では輸血製剤1パックごとにウイルスがないかどうかを調べていますから、こういった有害事象が起きるリスクは非常に減っています。

また、非感染性のもものでは、溶血性貧血が起きる場合があります。特に、A B O不適合輸血が起きた場合には重篤になりますから、注意が必要です。非溶血の中では、アレルギー反応、輸血後鉄過剰症といったことに注意を払う必要があります。

**低リスクの治療〜サイトカイン〜**

このように輸血は万能ではなく、さまざまな血球を増やす造血因子があります（図表25）。一つは、好中球コロニー刺激因子（G-CSF）です。これは白血球、特に好中球を増やす造血因子です。ただ、

低リスクMDSの治療

サイトカイン（造血因子）

- ・好中球コロニー刺激因子(G-CSF)
  - 一白血球数（好中球数）を増やす造血因子です。
  - 一白血球数が少なくても、定期的には使用しません。
  - 一感染症にかかった時に使用します。
- ・ダルベポエチン（エリスロポエチンの誘導体）
  - 一赤血球を増やす造血因子です。
  - 一輸血量を減らしたり、輸血導入を回避する効果があります。
  - 一輸血量が少ない（2単位未満/8週間）方、血中エリスロポエチン値が低い（500mIU未満/mL）方に効果が期待されます。
  - 一高血圧になることがあります。

\* 血小板を増やすサイトカイン療法はありません。

図 25

白血球が少ないということだけで、G-CSFを定期的に使いうことはありません。発熱や肺炎等の重篤な感染症である場合に、G-CSFを使うことになりま

一方、ダルベポエチン（エリスロポエチンの誘導体）は、赤血球を増やす造血因子です。先ほど支持療法として、赤血球輸血をご紹介したのですけれども、今では、なるべく輸血量は減らした方がいいと考えられていますし、もし将来必要になるとしても、輸血の導入は遅い方がいいし、しないで済むのならその方がいいです。このダルベポエチンという薬剤を使いますと、ヘモグロビンの量を上げてくれますので、輸血量を減らしたり、輸血導入を回避することができます。ただ、すべての方に恩恵があるわけではな

低リスクMDSの治療

免疫抑制療法（抗胸腺細胞グロブリン+シクロスポリン）

- ・再生不良性貧血との境界群の症例に有効です。
  - 一低年齢（60歳以下）
  - 一骨髓低形成、トロンボポエチン高値
  - 一HLA（ヒト白血球抗原）-DR15陽性
  - 一PNH（特発性夜間ヘモグロビン尿症）血球陽性
- ・本邦では、保険適応ではありません。

図 26

く、血中のエリスロポエチン値が低い人、これまでの輸血量が少ない方に効果が期待できます。また、高血圧という副作用を起こすことがあります。

三つ目の血球である血小板には、残念ながらこれを増やすサイトカイン療法はありません。開発はされたのですが、抗体産生の問題があり、開発が中止になっています。

**低リスクの治療〜免疫抑制療法〜**

抗胸腺細胞グロブリンとシクロスポリンという免疫抑制剤は、再生不良性貧血との境界群の症例に主に有効です（図表26）。再生不良性貧血もMDSも、末梢血の血球が減るといふ点では同じ骨髄不全になります。再生不良性貧血の場合は骨髄に細胞がありませんし、MDSの場

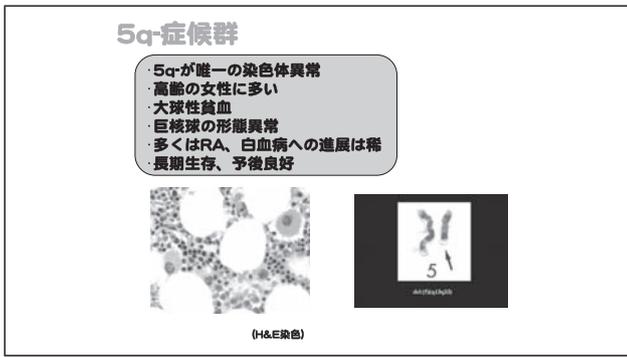


図 27

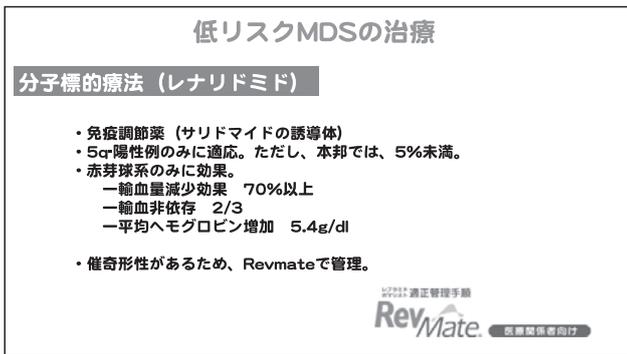


図 28

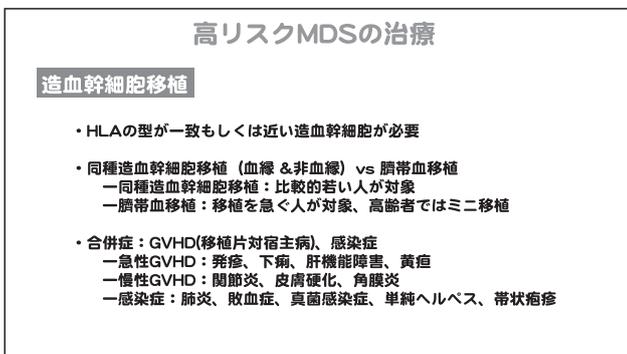


図 29

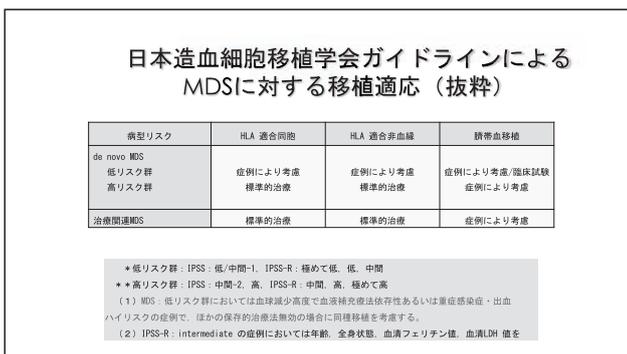


図 30

### 5q-症候群の治療

合はたくさんあるということですが、明確にどこで線を引くかという基準はありませんから、実は境界群の人がいらっしやいます。この免疫抑制剤は、原則、そういう境界群の方に有効で、基本的には再生不良性貧血の治療です。年齢が低く、骨髄が低形成、特徴的な免疫異常を示唆する所見がある方に使われますが、保険適用ではありません。

5q-症候群の患者さんには、レナリドミドという分子標的薬を使います(図表27)。サリドマイドの誘導体で、免疫調節薬であります。5q-という染色体異常がある方の方に保険適用になっていきますが、非常によく効きます。このレナリドミドを使うとヘモグロビンが、平均5・

### 高リスクの治療と造血幹細胞移植

4 g/dLも増加しますし、今まで輸血依存性だった方の3分の2が輸血非依存になります。ただレナリドミドはサリドマイドの誘導体で、催奇形性という怖い副作用がありますから、Revmateというシステムで投与を管理しています。残念ながら日本では、この5q-を持った患者さんはそう多くはないので、あまり出番がないのが現状です。(図表28)

図表29は、高リスクのMDSの治療を示しています。造血幹細胞移植が治療を目指した治療法になります。HLAの型が完全一致もしくは近い造血幹細胞が必要です。同種移植には、血縁者から幹細胞をもらう場合とバンクドナーからいただく場合、そして臍帯血移植があります。

### 高リスクの治療と分子標的療法

図表ではラフに書いてありますけれども、比較的若い前処置に耐えられる人が対象ですし、臍帯血移植はバンクドナーさんを探している時間がない場合や、前処置を軽減した高齢者のミニ移植に使われることが多いです。とはいえ、移植も万能ではありません。これをやれば絶対に治るといってもないし、命にかかわるさまざまな合併症が起きてくることがあります。移植片対宿主病(GVHD)や感染症の併発にも注意を払う必要があります。

図表30は、造血細胞移植学会のガイドラインです。低リスクと高リスクに分けて示されています。高リスクの場合は、適合ドナーさんがいらっしやれば、血縁でも非血縁でも、移植をしましょうということになっています。臍帯血は症例に

### 高リスクの治療と分子標的療法

より考慮ということになります。低リスク群の方は、造血不全が主な病態ですので、特別な場合、例えば、輸血量がすごく多い方、重症感染症とか、出血のリスクが高い方には、低リスク群であっても、移植を考慮することがあります。

移植ができない患者さんに対しては、アザシチジンという分子標的療法が第一選択になっています(図表31: 次頁掲載)。DNAメチル化阻害剤は癌抑制遺伝子の発現を回復させます。MDSであればどなたでも使うことができます。低リスクでも高リスクでも効果があります。低リスクの場合は血球を回復させますし、高リスクであっても全生存を延長させ、白血病への移行を遅延させます。

### メチル化阻害剤の臨床効果

- 効果発現のためには少なくとも4サイクルが必要
- 血液学的改善達成は全生存の延長に十分である
- 治療の中断はほぼすべての患者で再発につながる
- -7 or -5を含む複雑型例で効果が乏しい

図 32

### 高リスクMDSの治療

#### 分子標的療法 (アザシチジン)

- DNAメチル化阻害剤
- MDS全例に適用
- 低リスクも高リスクも約半数が反応
- 低リスク：血球回復or 輸血量低下
- 高リスク：全生存を延長させ、白血病への移行を遅延
- がん抑制遺伝子の発現回復が作用機序

図 31

### 開発中のMDSに対する新規薬剤

低リスクMDS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• レナリドミド(貧血改善) : 5α-陰性例 エリスロポエチン製剤不応例</li> <li>• Lustercept (貧血改善) : エリスロポエチン高価or エリスロポエチン製剤不応例</li> </ul>
高リスクMDS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• リゴセルチブ (RAS阻害剤) : メチル化阻害剤不応例</li> </ul>
免疫チェックポイント阻害剤	

図 33

この治療を受ける方は多いかもしれませんが、1回でよくなるという治療ではありません。継続をしていただくことが必要で、少なくとも4サイクルはやってください。毎月治療を受ける必要がありますが、血液学的な改善、すなわち血球が増えた方は、これで生存期間が延長します。治療は中断しない方が、よいということになっています(図表32)。

### 開発中の新規薬剤

新しいMDSの分子標的療法が日本や海外で盛んに開発が進められています(図表33)。低リスクのMDSに対しても、先ほどご紹介したレナリドミドを5α-のない症例に使うとか、エリスロポエチンの反応のない人に使う適応拡大が検討されています。また、新しい貧血改善薬

Lusterceptも治験に出てきています。日本でもおそらく、近々走ると思います。一方、高リスクのMDSでも新しいリゴセルチブ(RAS阻害剤)が開発途上です。メチル化阻害剤不応例に適用になりますが、その他の薬剤の治験もこれから始まります。

さらに、これは日本ではすぐには出てこないでしょうけれども、免疫チェックポイント阻害剤など、今、話題の免疫療法も導入されてくる可能性があります。最後に、MDSの患者さんへ、私自身のメッセージとして、考えてきたことをまとめていきたいと思っています。

### 患者さんへのメッセージ

MDSは、本当に難しい病気ですが、まず自分が付き合っていかなければならない病気を正しく知っていただきたいと思っています。治療法も非常に多様です。主治医の先生とよくご相談いただいで、納得できる治療法を選択していただきたいと思っています。

血球が少ないので、日常生活の基本的な予防策、感染症対策は必要だと思えます。病気の付き合いは基本的に長くなると思えます。楽しみを見つけて、なるべく普通に生活を送っていただければよいと思います。やはり、難しい病気をもっているらしい患者さんも基本的に自分らしく、生きていただければと思います。少し長くなってしまいましたが、私のMDSの講演は以上です。ご清聴ありがとうございました。

### 質疑応答

**Q(男性)**・・・移植後2年余りたちました。先ほどビダーザ(メチル化阻害剤)は4サイクル必要といわれました。僕はビダーザを4サイクルして、移植に移るタイミングを主治医ははっきり言わなかったのですが、「移植に移りますか? 移りませんか」と聞かれました。結局、4サイクルの期間中に病気が進行して、移植ができなくなる可能性というようなことをいわれたのですが、そのタイミングは正直言って患者サイドはまったくわからなかった。その辺の境というのはあるのですか?

### 三谷

・・・ご質問ありがとうございます。4サイクルと明示したのは、基本的には移植をしないので、ビダーザだけで治療を続けていく患者さんを想定しています。4サイクルくらいやらないと効果が出ません、効果が出た場合にはその後ずっと続けていただくことが原則です。一方治療を目指して造血幹細胞移植を受けられる場合は、骨髄中の芽球が少ない方が成功する可能性が高くなります。通常の化学療法だけではなく、ビダーザを移植前の、私たちはブリッジングという言葉を使いますが、つなぎとして、選択をすることがありますけれども、その場合は何サイクルやったらいいか、あるいは骨髄中の芽球の比率がどこまで減ったら移植をいいのかわかる境界線はありません。ですから、患者さんごとに、ビダーザの効果や感染症、出血に対するリスクを勘案して、移植のタイミングを決めていくしかないですね。要はケースバイケースです。移植療法自体は万能な治療ではないですし、リスクもある

ので、たぶん、主治医の先生はどうしましようか、とお伺いになったと思うのですが、実は医療者側の私たちも明確な数の線引きができない状況です。

**Q(男性)**…その先生の経験値という意味ですか。

**三谷**…経験値といいますが、患者さん一人ひとりの経過から、ビダーザで効果がでてきて長くやっていけるようであれば、ビダーザの効果を十分だしきって、可能な限り、骨髄中の芽球を減らしてから、移植した方が成績がいい可能性にあります。一方、ビダーザを何サイクルかはやってみなければ、それほど効果がなく、感染症の危険が迫っていると判断される場合は、急いで移植をした方がいいということになります。もちろんドクターの経験値も大事ですが、基本的には患者さん一人ひとりの臨床経過で判断されるのが原則かなと思います。

**Q(女性A)**…MDSの患者さんは経過観察が長くて、その間すごく不安です。そういう病気だといわれて、何もすることがありません、というのは結構不安で、患者はみんななんか薬があるだろうと、思っちゃいます。貧血と言われたら、鉄を飲む。世間ではそういうわかれるんですけど、でも鉄剤は逆に邪魔じゃないですか、不安ということを先生に話すことも大切だと思いますが、経過観察ということに対して、先生はどのようにお考えですか？

**三谷**…こういう病気だといわれても何もやることがないと、患者さんは不安になりますよね。最初にしくみのところでお話ししましたが、造血幹細胞の遺伝子に傷がついて、発症する病気で、したがって、骨髄中の細胞は全部

遺伝子に傷がついたMDSの細胞です。基本的には全部の異常細胞を駆逐して病気を治癒させる方法は移植しかない。ただ移植は先ほどお話ししたように万能ではないですし、GVHDや感染のような怖い合併症もあります。移植によって、場合によっては悪い結果になってしまう患者さんはいらっしゃいますので、いわゆる低リスクの方、すぐに白血病になる可能性はないと予測される患者さんにはあえてその危険を冒していただかない、というのが私たち診療する立場のスタンスです。そこを患者さんにご理解いただくのはなかなか難しいと思います。たまにセカンドオピニオンで、「こういうふう

に診断されて自分は納得できない、何もすることがないといわれました」ということとお見えになる方もいらっしゃいます。日常診療の中で、ドクターもなかなか今日の講演のように、患者さん一人ひとりにご説明する時間がありませんから、端折った説明になることがあると思います。一方でこういう病気です、怖い病気ですよ、というしながら治療法はないですね、ということになってしまふ。唯一の治療法が造血幹細胞移植ですがリスクは高いですし、白血病化する危険性が少ない人は、経過を見ましよう、ということになります。患者さんの理不尽感はあるかもしれませんね。

**Q(女性A)**…新薬が開発されているということですが、将来的に低リスクの患者さんの進行を止めるような薬は期待できますか？

**三谷**…それはかなり難しいと思います。低リスクの患者さんに私たちが行っている治療法は、基本的には支持療法です。

血球減少に対する対策ということですが。例えば赤血球が足りなければ赤血球を増やす造血因子を投与したり、あるいは輸血をします。これは病気を本質的に治しているわけではないかもしれませんが。MDSは、分子レベルの機序までは明らかにされてはいませんが、何らかの理由で遺伝子に傷がついて、その傷がどんどん増えていく可能性がある病気です。その傷が増えるのを回避するための治療は今のところ開発される見込みはあまりないです。新しい薬も基本的には対症療法なので、病気を治すということを目指した治療ではありません。先ほどレナリドミドはすごく効くというお話をさせていただけでしたが、実は治るわけではない、赤血球を増やす効果があるということですが。特別な5qという染色体異常が完全に消えるわけではないです。

**Q(女性B)**…患者は主人です。移植後、2年3か月たち、現在、1か月毎の受診です。そろそろ予防接種をということですが、先生にお願いをして、肺炎球菌やおたふくかぜなど、いろいろな予防接種をしていくのですが、抗体検査をしてもいいですか。先生からは抗体はないよといわれています。確かに移植で造血幹細胞が入れ替わっていますからね。主人は臍帯血移植だったので、赤ちゃんは臍帯血から、抗体はないよといわれて、そうなのかなあ、でも赤ちゃんよりは元気だし、赤ちゃんのように熱を出したりすることはないから、どうなのかなと思っています。

**三谷**…移植後の予防接種は基本的には移植学会のガイドラインで推奨されています。先生のご説明どおりで、造血細胞が完全に入れ替わっている状況になり

ますので、いわゆるさまざまなウイルス感染、細菌感染の防御機構になっている白血球、リンパ球も全部総入れ替えになっていて、移植をした造血幹細胞から育ってきたリンパ球が患者さんの体の中にいるという状況です。その幹細胞から育ってきたリンパ球は、大人のようにウイルスに暴露したことがありません。したがって、まったく免疫力が無いという状況ですから、移植後の方は予防接種をしていただくということが大事だと思います。赤ちゃんと同じ免疫力で認識していただければよいと思います。免疫力とご本人の見た目の元気さはちよつと違うと思います。ぜひ予防接種を受けてください。ガイドラインでも推奨されていますので。

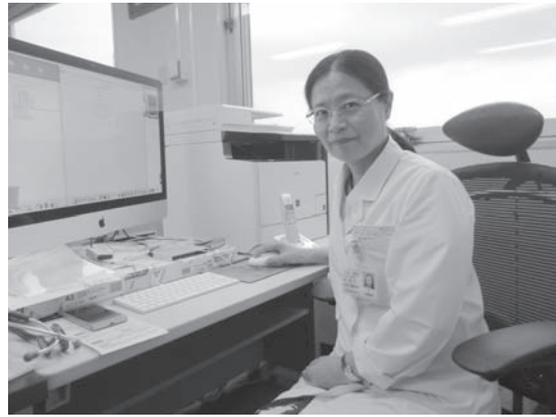
**Q(女性A)**…ドナーが成人の場合でも一緒にですか？

**三谷**…そうですね。最初に移植片、造血幹細胞と一緒に入ってきたドナーさん由来のリンパ球は、ドナーさんが持っていた免疫の記憶を持っていますから、当座はその免疫力はあると思っています。ただ月単位でドナーさんの体から直接入ったリンパ球はなくなり、ドナーさんの造血幹細胞から育ってきたリンパ球が出てくるわけです。そちらに変わった時には、免疫力はまるでありません。赤ちゃんとまったく同じ記憶もないリンパ球が育ってくるわけですから、免疫力は無いということになります。移植した患者さんは全部同じです。

移植前と移植後に必ず抗体検査をして、通常は移植後2年くらいに予防接種をします。抗体検査のデータを自身で管理することも大切だと思います。

II. 最新の医療を求めて

インタビュー



獨協医大教授室にて。  
窓から望む栃木の美しい風景に、つかの間のリラックス

30年以上前のこととなります。G分析法で染色体を分析する技術も開発されましたし、この病気ではこういう染色体異常が出るということがほとんど記載されていた時代です。研究をするにあたって、「人と違うことをやりたい」という考えがベースにありました。また、研究室の女性は私一人、染色体を研究していたのも私一人でしたから、ひよっとしたら、労働時間が短くても先輩たちと同等にやっていける、という思いがあったのかもしれない。

「染色体研究の分野には、Janet D. Rowleyという有名な女性研究者がいます」と教えてくださったのは、浦部先生です。Rowley先生は、子育てが一段落した40歳代から研究を始めた遅咲きの研究者。フライデルフィア染色体が(9;22)転座の結果形成されることを初めて報告された著名な細胞遺伝学者です。残念なことに2013年に他界されましたが、科学者としての洞察力やエネルギーには頭が下がります。まさしく永遠の憧れの先生です。

患者さんを診ながら、新しい発見も研究の面白さを体感

染色体分析は、自治医大に在籍されていた佐藤裕子先生に3か月間ご指導いただき、その後東大に戻って、染色体研究に取り組みました。顕微鏡できれいな染色体の分裂細胞を見つけたら、写真を撮り、核板を切り貼りして、ピンセットでアルバムの台帳に載せていく、という地道な作業をコツコツと続けました。ただ、あの頃の研究室には顕微鏡が1台しかありませんでしたから、顕微鏡の使用については研究よりも臨床が最優先。患者さんの標本を顕微鏡で見て、すぐに診察しなければいけないですから、当然と言えば当然なのですが、先輩たちが顕微鏡を使うその合間を縫って研究し、ささやかな成果をまとめました。

白血病の発症機序解明は、染色体研究



ロックフェラー大学を去る日に  
佐々研テクニシャンのLubaさんと、三谷先生の部屋のネーム・プレートの前で記念撮影。プレートは今でも大事に保管されている。

が基本です。染色体の核板を分析するだけではなく、in situ hybridizationの手法を使って、Ph陽性の脾臓原発のリンパ腫を見つけました。そんな小さな発見をしながら、研究の面白さを体感した時代であったと思います。

財力、マンパワーに目を見張った、ロックフェラー留学時代

1989年から2年間、ロックフェラー大学へ留学し、母校の大先輩でいらした佐々茂先生のもとで、赤血球の中にあるヘム代謝酵素の遺伝子発現の研究をしました。ヘムの代謝異常は、特に先天性のMDSの原因にもなっていて、同じ研究室に留学された東北大の張替秀郎先生は、帰国後、先天性の鉄芽球性貧血の研究をされています。私自身については、貧血を考えるうえで基礎的な知識を身に付けましたが、この研究は私のキャリアの中でも少し異色です。

留学時代は、本当に楽しかったですね。ロックフェラー大学は、附属病院を持たない大学院大学です。多くのノーベル賞

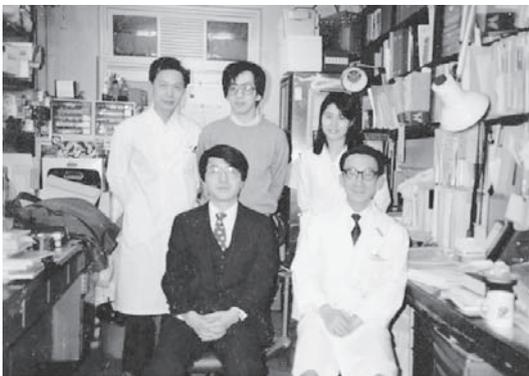
東大第三内科に入局し、染色体研究をスタート

血液内科は多忙な診療科といわれていますが、先生方はお忙しいところにも関わらず、研究を続けていらつしやいます。私も東京大学を卒業後、1986年に東大第三内科に入局してから、臨床をしながらそのうえで研究するのは当然だと、迷うこともなく研究を続けてきました。染色体研究から始まった白血病の分子病態研究は、私のライフワークとなっています。

「染色体を研究してみないか」と母校の高久史磨先生と浦部晶夫先生にご提案をいただき、染色体研究を始めたのは、



東大第三内科研修医時代の三谷先生



東京大学第三内科第六研究室にて (1988年頃)

高久先生時代の血液グループの研究室。  
三谷先生 (後列右)、浦部晶夫先生 (前列右)、白杵憲祐先生 (前列左)、東條有伸先生 (後列中央)。



浦部晶夫先生とともに（1991年）  
三谷先生が留学から帰国された年、京都での日本血液学会の折の巡り。

受賞者を輩出し、科学史における大発見が数多くなされた素晴らしい研究施設です。ですから、ノーベル賞受賞者が食堂で食事と話をしたりする、そんなステキな環境でした。

30年前のロックフェラー大学と今の日本の大学を一概に比較することはできないとは思いますが、アメリカは、経済的にもマンパワー的にも余裕があるところでした。驚かされたのは、皆さん夕方の5時や6時になると帰ってしまいます。研究はきっちりされているのですが、ライフスタイルがずいぶん違うなと思いました。研究者が集中できる環境が整備されているのです。もちろん、日本でも基礎の研究室では研究に集中できると思うのですが、臨床家が患者さんを診ながら研究を続けることは、大変です。

あえて臨床家の研究と基礎研究者の研究を比較するならば、患者さんを診ながら研究をしている臨床家は、病気への理解は違います。その点では有利だと思えます。人に何が起きていてのかという最終的な答えを導き出すためには、患者さんからいただいた検体を使うしかありません。

んから、そういうアドバンテージはあると思います。ただ、最近の日本を見ると、そのアドバンテージをひっくり返すくらい血液内科医が忙しすぎて、研究をする時間がないのだろうと、思います。

### 解明なくして、治療法の開発なし キメラ遺伝子のクローニングと 機能解析に成功

2年間の留学生生活を終え、東大の平井久丸先生の研究室（以下、平井研）で、分子生物学へと研究を進めることになりました。平井先生は本当にお忙しい中、遺伝子をクローニングするステップを一つ一つ指導くださいました。平井研では慢性骨髄性白血病（CML）の急性転化に伴って現れた $t(32)$ 転座で、AML1とEVI1が融合遺伝子を形成することを明らかにし、1994年に「EMBO Journal」に発表しました。その後獨協医科大学に移動してからも、この研究を継続し、マウスを使って発生工学的にキメラ遺伝子が白血病を起こすことを証明できました。

解明なくして、治療法の開発なし。研究をしていくと、新しいことがわかりました。それはどんなに小さなことでもうれしいし、科学の進歩です。そういうことに貢献していける喜びは、何事にも代えられないです。実験一つとっても、「やはり、私の仮説は合っていた、あるいは違っていた」ということがわかります。たとえ、違っていたとしても、それは進歩です。全体から見ると、ポジティブで

もネガティブでも、それは一つの医療上の重大な参考になる情報が得られたということですから、そういう意味で無駄だったということはないと思います。

### 科学の進歩への貢献が、 すべての原動力

研究は一つひとつの実験の積み重ねで、それを評価しつつ前へと進みます。同じ結果を見ても、それを見過ぎしてしまふ人もいれば、「ああ、これはこうなんだ」とさらに研究を進める人がいるかもしれません。そういう意味で、研究には努力とセンスの両方が必要だと思います。

私はキメラ遺伝子をクローニングするために、半徹夜で働いても1年余りの時間が必要でしたが、楽しかったですね。新しい発見の喜び、科学の進歩への貢献が、すべての原動力だと思います。

昨今の治療の進歩は目覚ましく、30年前には予測のできないような治療法も開発されました。CMLのように分子標的療法で治療に近い状況にいけるようになった疾患から、まだまだ解決法がない疾患にいたるまで、疾患ごとの進歩の状況は一樣ではありませんが、でもこれほどの進歩を遂げたことは素晴らしいと思います。進歩の下地を作りながら、進歩の結果を見てこられた私の研究人生は、非常にラッキーだと思います。

### CMLの発症機序を解明した 女性科学者は、 永遠のロールモデル

私が染色体研究の道に飛び込むときにお名前を覚えていただいたJanet D.Rowley先生はアメリカの学会の講演で遠くからお姿を拝見するような存在で、また、この日本でお話する機会に恵まれました。それは2012年、「Japan Prize」=「日本国際賞」で受賞者を囲んだラウンドディスカッションの席上です。「Japan Prize」「日本国際賞」は、日本のノーベル賞です。Janet D.Rowley先生はCMLの発症原因である染色体転座を発見したことにより、新しい分子標的薬の開発に携わった2名の研究者とともに共同受賞されました。その翌年、惜しまれながら天国へ旅立たれましたが、科学をリードしたJanet D.Rowley先生は、女性研究者にとってロールモデルです。直接、お話しをすることができて、とてもうれしかったです。

### キャリア・環境支援の両面から、 医学界の次代を拓く 女性リーダー育成を

女性リーダーの育成は、医学界においても重要な課題です。日本血液学会でも女性リーダーを育成するために、女性活躍部会を創設し、私が委員長を務めています。

女性の評議員を増やしたり、女性医師・研究者のシンポジウムを開催したりと、

多彩な活動を計画しています。最前線で活躍する女性医療者にはこれからのロールモデルになっていただきたいですから、女性が主役になるような場所を用意していきたいと思っています。

私自身は家族の全面的な協力を得て、出産・育児と女性ならではのライフイベントと仕事を両立させることができませんでした。しかし私のような恵まれた環境はレアケース。ご家族のご協力は当然だと思いますのですが、理解だけでは両立は難しいですね。獨協医科大学にも若い女性の医師はたくさんいて、お子さんが二人目、三人目という方もいらつしゃいます。特にご主人がお医者さんの場合は、基本的には理解があるようです。ご主人が代わりに育児を取り、早めに仕事復帰する女性医師もいます。でも理解だけでは、乗り越えられないこともあります。赤ちゃんが泣いていたら、どちらがどうするかということですから、なかなか二人だけで解決できないこともあります。社会や職場の理解も必要ですね。

獨協医科大学には女性医師支援センターがあり、ここでもセンター長を務めています。保育園や福祉サービスのアドバイザーなど、センターとして女性医師が仕事を続けられる環境面の支援をさせていただいています。

学会ではキャリアパスを作っていくためのサポート、施設では生活面での支援をしています。女性が活躍する社会を創造するためには、両面からの支援が必要だと思っています。

血液内科医の視点から女性のパーソナリティを考えると、女性はじっくり考えることが得意だと思います。血液内科は他の診療科のように1分1秒を争うことはなく、特に悪性疾患の場合、形態学的特徴、染色体異常の有無、表面マーカーの所見など、さまざまな情報を総合して、治療や予後を考えます。筋道をつけて熟慮し、答えを導き出すような診療方法は、じっくり型の女性に向いていると思います。獨協医科大学には私がいるということもあると思いますが、血液内科はやりがいがあると、共鳴してくれる若い女性医師もいます。もちろん男性にも熟慮型はいらして、ケースバイケースだとは思いますが、ただ、これからの医療を支える若い女性にはぜひ上を目指していただき、意思決定機関に参加して、次の時代を拓いていただきたいと思っています。

### 患者さんと医療者が集う、つばさのフォーラム

お互いを知ることが、大きな成果に

ご縁をいただき、つばさの高松フォーラムで登壇させていただきましたが、患者さんには私が元気をいただきました。普段、外来で担当させていただいている患者さんもうらつしゃいますが、限られた時間でゆっくりお話をさせていただくのは、とても難しいこと。ですが、つばさのフォーラムで、患者さんが何をどう考え、そして悩み、それでも治療を頑張つて立派な成果を上げてきたことを実感し、本当に驚きました。患者さんが頑張

っている姿が素晴らしいし、その姿を見せただけで、私たちも元気をいただきました。逆ですけどね。私たち医療者がフォーラムでしてさしあげられることは限られているのですが、お互いに寄り添ってみて、お互いを知ることが、大きな成果を生むことを実感しました。

### 病気を正しく理解する それが治療のモチベーションに

医師を目指したという、面白いエピソードは私にはございません（笑）。研究に興味がありましたので、選ぶとしたら、人の役に立つ医師なのかと。

私が血液学の道に進んだ1980年代は、それまで不治の病であった白血病が移植により治療が見込めるようになった時代です。以後、臨床家として多くの患者さんの治療にあたるようになりましたが、今でも思い出されるのは、駆け出しの頃です。

当時は、今のようには告知が当たり前の時代ではありませんでしたから、病名の伝え方には苦労しました。そういう環境の中で、患者さんと過ごした日々は、忘れられないですね。80年代当時、橋本理事長は「告知を上手にしてください運動」を始められたと伺っています。病気や予後の説明を受けたられた患者さんを対象として、病気に対する理解を深めるための情報提供やフォーラムを開催されていますが、本当に大切な活動だと思います。



第78回日本血液学会学術集会のポスターと並んで。三谷先生は会長として、多彩なプログラムを立案

私も高松フォーラムの最後のスライドで、「病気を正しく理解してください」とお伝えしました。病気を正しく理解しなければ、前向きに病気と闘えないと思います。情報化が進んだ昨今、おびただしい情報の渦の中で、正確で価値の高い情報を得ることは、とても大変だと思いますが、だからこそつばさの情報提供活動は貴重だと思っています。

### 絵画鑑賞と読書は、私の糧

告知をしない時代から告知が当たり前の時代へと、医療文化も確実に向上しています。30年を超える私の医療人生もまた、温かい師に守られながら、心置きなく血液学に没頭することができました。絵画が好きですから、若い頃は、美術館巡りをよくしたものです。

イタリアならイタリアの作家、フランスならフランスの作家というように、現



高久史磨先生とともに（1999年頃）  
日本血液学会の懇親会にて。

地の美術館でその空気を肌で感じながら、現地の作家の絵画を鑑賞してきました。最近は「ご無沙汰気味ですが、趣味が一緒の患者さんとは今でも、「どこでどんな絵を見た」など、お手紙でのやり取りが続いています。読書も好きで、特に塩野七生は全巻読破しました。古代ローマを舞台に繰り広げられるドラマは、現代社会にも通じるものだと思います。リーダーたちはどんな判断をし、どんな行動をするのか、そのドラマにたくさんヒントがあるような気がしています。

**尊敬する師の座右の銘「努力」を胸に刻み、最善を尽くしたい**

尊敬してやまない師は、平井先生と高久先生です。平井先生は残念なことに51歳で他界されましたが、素晴らしく優秀

な先生でした。研究にメリハリをつけ、重要なこととそうでないことを区別して効率的に仕事をこなしていらっしゃいました。平井研は、だからこそ最高の好循環で医局員のやる気を育て、成果を生み出していたのだと思います。一方、高久先生は医局員をさりげなくサポートされる先生でした。医局員は高久先生の期待にこたえるべく頑張り、現在は多くの方がさまざまな分野で活躍されています。私の座右の銘は、高久先生よりいただいた「努力」です。平井先生、高久先生の教えを胸に、私もまた後輩の育成に研究にと、最善を尽くしていきたいと思っています。

**医療の進歩に期待しつつご自身の治療に専念してください**

医療の進歩は日進月歩の勢いです。分子標的療法はますます進歩していきましますし、ゲノム診療の時代は目の前に迫っています。もちろんそれだけではなく、今話題の免疫療法も、患者さんの病気を治癒させるための大事な手段の一つだと思っています。病気が正確に診断されてから、一人ひとりの患者さんに適切な治療ができる時代が目の前に迫っています。ぜひ、医療の進歩に期待しつつ、ご自身の治療に専念していただきたいと思っています。



獨協医科大学は地域医療を担う拠点病院。ドクターヘリなど、最先端の設備を完備