

連 載

出生時体質と生活環境（2） 再生不良性貧血 1

青木 國雄

—再生不良性貧血という病名はあまり耳にしません、どういう病気ですか。

A：貧血(赤血球減少)をしめす血液病ですが、赤血球だけではなく、白血球や血小板の産生も減る病です。骨髄で作られる血球数が正常人のレベルに達しないのです。貧血症状がつづき、出血が繰り返し、感染症にかかりやすい、特異的な治療法がなかった病です。筆者が関心をもち始めた1970年頃、白血病より処置が難しいといわれていました。

—この病は何時ごろ、わかったのですか。

A：明治21年(1888年)、欧州で Ehrlich, P が初めて報告しています。貧血、白血球及び血小板減少があり、出血をくりかえす悪性貧血でも白血病でもない病気でした。当時は血液の臨床検査法がはじまり、血球の形や数、機能が研究され、出血や止血の動態が注目されつつあった時代でしたが、この病が独立した疾患かどうかはわかっていませんでした。20世紀に入ると、末梢血液だけでなく骨髄検査の進歩・普及があり、この複雑な病態を示す病は、aplastic anemia 無形性貧血、骨髄癆などの病名で呼ばれていました。1938年には多数例の骨髄所見から、4または5型に分類され、亜型があることがわかりました。小児では先天性疾患を合併する症例が少なくなく、遺伝要因が強く疑われていましたが、成人の症例は大部分が原因不明で特発性とされました。

日本では1931年、大里が骨髄癆として第一例を報告し、1935年、小宮悦造は内科学会の宿題講演でこれを独立疾患として総括し、再生不良性貧血の名称を提唱しました。以降、日本ではこの病名がよく使用されるようになったが、骨髄癆、骨髄不全などの病名も用いられた。勝沼精蔵は1937年の国際地理病理学会でこの病を含め貧血疾患が日本で多いことを報告しています。

第二次大戦後の混乱期のあと、1952年、わが国では再生不良性貧血が文部省科学試験研究として、小宮悦造班長の下3年間、組織的な研究がおこなわれ、臨床病理学的特性がかなり明らかになってきました。この間、副腎皮質ステロイドやACTHなどの治療法が導入され、病状や予後が若干改善される。こうし

た研究の歴史は、小宮研究班での報告や、この班で活躍された長谷川弥人班員の著書にくわしく記述されている。長谷川は自身の長年の経験をふまえ、本症の病像は多様であり、1970年でも診断も治療も容易でなく、本態究明はほど遠く感ぜられ、遺伝的要因とともに環境要因の介在を究明せねばならないが、容易ではなく、きわめて慎重に研究すべきとしている。

—単純ではない病気のようなですね。その後の研究はいかがでしたか。

A：国際的には1960年代から血液病学に大きな進歩があり、方法論もいくつか開発されましたが、本症の発症機序は依然として不明の状態でした。一部の症例では外的要因との関連が疑われ、2次性再生不良性貧血として検討されましたが、関連性や発症機序は不明のままでした。症例数が少ないのも不利でした。1970年に入り、わが国の厚生省は難病対策を打ち出し、学際的な研究で治療法の開発や病因解明をはじめ、再生不良性貧血もその研究助成金を受けました。1945年以降高率であった結核や脳卒中死亡率が減少し、こうした稀な難治性の疾患にも重点的な研究費が配分されるようになったのです。経済の大きな成長が科学研究の進歩に大きな貢献をすることになったのです。

難病とは、発生頻度が低い原因不明の慢性疾患で、治療法がなく、死亡率も高く、患者のみならず患者家族にも負担に大きい疾患と定義されました。これは1971年、スモンという原因不明の疾患が学際的な研究で短期間に原因が究明された成果をふまえ、難治疾患でも従来の臨床や基礎医学中心の研究ではなく、学際的組織による研究で、解決ができるのではないかと考えられたのです。戦後は医学研究費が極めて不足し、研究は遅々としていたので、この企画は大歓迎され、結果も予算以上の効果となって現れたと思います。

難病研究の基本戦略としては、稀な疾患が多いので、全国規模の患者調査を実施し、可能な限り多数の患者を把握し、その患者集団をベースに、臨床病態や疫学特性をあきらかにし、さらに学際的研究を展開し、発生機序や病因に迫ろうという計画でした。臨床診断や治療などの費用についても、患者が同意して研究に参加される場合には、公費負担を適用するという条件をつけたのです。

—画期的な研究助成ですね。

A：医学研究者が驚きました。臨床調査、試験的治療にかかる費用の公費負担は考えてもいなかったのです。長期にわたり、いろいろな経費が必要だからです。再生不良性貧血は症状も重く、輸血は不可欠な対症療法であるが一時的であり、ステロイド治療なども高価でした。身体的苦痛、精神的不安の大きな患

者、家族には極めて有難い対策でした。

—さて、再生不良性貧血は遺伝と環境の関連を論議するのに適しているのですか。

A：病の頻度が稀ということは先天的要因が背景にあることを示唆しており、また過去の研究やその後の研究成果から、外的要因の介在も無視できない知見がありました。研究が進展するにつれて、遺伝要因と環境要因の絡み合いを検証せねば解決ができないと思ったのです。この疾患を通して、新しい予防に手がかりがえられるのではないかと思ったのです。筆者は1970年来、約20年間この病の疫学研究をつづけましたので、いくつかの興味ある知見を得、将来性に向けて多少のビジョンを持ちました。これは確率論的な考えですが、集団的な予防の道につながらないかと思っています。もちろん、直接的な病因や発症機序の検証の手伝いもしましたので、それも追加できればと思いました。疫学的研究はすべての条件を備えた科学的検証にはなりません、積み重ねればそれに近づくことができます。まだ未熟な段階ではありますが、筆者の生残する時間も少ないので、ここに取り上げ、ご批判もいただきたいと勝手なことを考えました。

—疫学的証拠は科学的検証ではないとはよく言われますが、人間集団の健康事象は複雑極まりなく、確率論的な観察から始めないと足がかりも得られないことがありますね。そうした考えも意味があるのではないかと思います。さて、はじめに、1970年当時、厚生省の難病研究には、どのような疾患が選ばれていましたか。

A：難病研究のきっかけとなったスモン病に加え、病因不明で、臨床診断・治療が困惑していた、ベーチェット病、重症筋無力症、全身性エリテマトーシス、多発性硬化症、サルコイドーシス、難治性肝炎、再生不良性貧血などの8疾患です。ほかにも難治疾患は多いことがわかり、その後、漸次研究助成がおこなわれるようになりました。

—再生不良性貧血研究班の研究方針はどのようでしたか。

A：再生不良性貧血研究班の日比野進班長（名大名誉教授・国立名古屋病院長）は、臨床病態の解明、治療法の進展、病理組織学・細胞学的研究、成因に就いては造血機能特に幹細胞・骨髄環境要因・外因（薬剤、放射線、ビタミンなど）との関連、それに疫学的研究の5分野を重点として展開されました。問題とな

っていた多くの領域を取り上げたのです。このうち疫学研究は過去には殆どなされていません。筆者は白血病の疫学は研究していましたが、本症は研究しておらず、疫学調査を依頼され躊躇しました。しかし日比野班長は筆者の恩師だったので辞退が難しかったのです。ただ、研究費が20年も続くとは予想していませんでした。

—研究開始前、本症の原因に就いてはどんなことがわかっていましたか。

A：病因不明が大部分でしたが、一部は疑わしい原因を持つ患者（2次性再生不良性貧血）がありました。小児の患者では約40%に先天異常が見られ、先天性疾患のある患者に再生不良性貧血が多発していました。家族歴に近親婚を示す者が約18%と報告されていましたが、一卵性双生児の研究で、環境要因の関与も示唆され、単純ではなさそうでした。外的な発症関連要因には、薬剤、放射線治療、先行疾患との関連が疑われていました。病因不明の特発性は全体の約60%もありました。死亡率が高く、治療法はなく、緊急に解決が迫られていました。一方、成人の患者では、近親婚の頻度は高くなく、血縁での集中発生の報告も多くはありません。患者の85%は原因不明の特発性と診断されていましたが、残りの15%に疑わしい関連要因が論議されていました。それは各種の抗生物質、解熱・鎮痛薬、その他金製剤、抗糖尿病薬、抗甲状腺薬などで、早くから各種の研究が展開されていましたが、因果関係は確認されず、実験研究でも外因との因果の確証は不十分でした。産業職場では、有機溶剤の曝露を受けた労働者集団で再生不良性貧血多発の報告があり、すでに職業病として認められていました。物理的病因は電離放射線曝露があり、英国では電離放射線治療を受けた強直性脊椎炎患者に本症の過剰発生が報告され、病因として強く疑われていました。放射線技師にも再生不良性貧血死亡例を認めており、関連は間違いないといわれるほどでした。

—すでに多種類の原因との関連が疑われていたのですね。

A：一原因一病が望ましいのですが、多原因が単一病と関連することもあります。筆者は研究開始時に、一部の症例について疑わしい原因と発症の因果関係を文献的に検討してみましたが、結論は得られませんでした。特発性と2次性の患者に就いて病態の相違は明確には認められませんでした。放射線曝露との関連に就いては、X線造影剤トトロラストを使用した患者で、長期間追跡調査をすると、肺がんなどのリスクが高いことが検証されていました。

しかし、再生不良性貧血との関連については、疑いはあっても確証はえられ

ていませんでした。また原爆被爆者集団ではすぐれた追跡研究がつづけられていましたが、曝露後20年間の観察では、あまり関係はなさそうでした。

—薬剤との関連はいかがでしたか。

A：薬剤については、戦後早くから関連ありとして記述されていましたが、客観的に因果を検討した例は稀でした。多数の患者調査でも、薬剤投与量、投与と発症の時間的關係、さらにその因果性についての科学的な検証はまれであったと思います。前述したように動物実験は多く実施されていましたが、確証というレベルの成績はなかったのです。

—発症機序については、どういう考えがありましたか。

A：1970年頃には多くの基礎医学的研究があり、分子生物学的研究も始まっており、いろいろな学説が出ていました。特に興味あったのは、「種」か「畑」かの論争でした。「種説」は、血球形成には血液幹細胞〈仮説〉が存在し、それが分化して各種血球ができる。その分化過程での障壁によるとの説であり、「畑説」は、造血の場である骨髄での微小環境が問題で、造血や分化に傷害、障壁があるというものです。前者、つまり血液幹細胞は、当時、実際には発見されておらず、仮説の段階でしたので、いくつかの知見はあっても疑を持つ学者も少なくありませんでした。後者の微小環境説は、造血にはこうした骨髄の微小環境は当然関与があるわけで、かなり多くの専門家が重視していました。もともと、その確証は方法論的に難しい段階でした。この論争は興味を呼びましたが、激しい論議のわりに、すれ違いのところがありました。結論は、1970年代に入り、血液幹細胞の存在を裏付ける証拠が多くなり、「種説」が主流になり、以降「種説」を中心に研究が展開されるようになりました。しかし造血の微小環境も重要であり、これを機にわが国の研究が下火になったのは残念でした。微小環境は21世紀に入りまた重視されています。

—さて、日比野研究班での疫学研究の成果について説明してください。

A：この研究班では基礎的研究ばかりでなく、臨床研究も大きく進展いたしました。しかし病因に就いての研究は遅々としています。その概要は研究班の多量の報告書に記述されているので、必要な成績以外は省略させていただき、疫学研究を中心に述べます。

疫学研究では、まず全国レベルでどれくらい患者があるかがわかっていませんでした。患者調査が開始されましたが、同時に死亡統計から検討しました。

しかし死亡統計に就いては、臨床医や病理医が死亡診断書の信頼性を疑う傾向が強かったので、まず、死亡診断書の信頼度を検討せねばなりませんでした。

—何時ごろから死亡統計があるのですか。

A：戦前は国際死亡分類にはなかったのです。1950年に死因の国際分類が改訂され、再生不良性貧血やその類縁疾患と診断された死亡例は、分類292：その他の貧血（無形成貧血と再生不良性貧血を含む）として一括、分類されました。それで本症の死亡統計が多く国々で得られるわけです。ただ1968年に死因分類が改訂され、分類282：無形成貧血となりました。比較すると殆ど同じ内容であり、経年的な観察も可能とわかりました。なお、死亡診断書には直接死因と第2死因が記載されており、両者を参考に判断しましたが、分類292と診断された死亡例の約90%は「再生不良性貧血」と付記されており、また後者分類282でも同様の頻度でした。約10%はいわゆる誤診ですが、90%正しければ集団としての解析にはそれほど死傷はなく、年次動向を観察できると判断しました。

死亡診断の精度については、病理医により診断されまとめられた剖検輯報の資料を利用し、1966から70年の5年間の全剖検例に就いて、臨床診断と病理診断の一致率を観察しました。剖検例で再生不良性貧血または骨髓癆と記載のある1,011例を基準として比較すると、約80%は臨床診断と病理診断が一致していました。不一致例のなかには、見落とし例と見過ごし例があり、まとめて見ると、数値としては、臨床医による死亡診断の約85%は本症でした。かなり信頼が置けることを示しています。

—死亡統計を利用できるのは幸いでしたね。

A：わが国の臨床診断の精度は高く、他の多くの疾病でも同様のレベルにあります。

本症の死亡統計の分析は、死亡統計の専門家で多くの業績のある栗原登班員によりまとめられました。その結果は、1950年の再生不良性貧血による死亡者は男女計309例で、その後年々増加し1955年には628例と倍増、1960年は712例、1970年は973例と微増していました。これを人口10万対率で見ると0.5から0.9と増えています。ただそれ以降は頭打ちで、横ばいとなっています。

—1970年には1,000例近く死亡しています。少なくないわけですね。

A：全国の都道府県別の死亡数をみると、平均1県、1年間20名以下です。やはり臨床的に見ると、多くはない疾患といえます。

—死亡数が1950年以降年々増加し、やがて横ばいになる理由をどう考えられましたか。

A：臨床疫学的な観点では、戦前や1950年代の生活環境が劣悪な時代では、弱い素質を持ったものは乳幼児時期に高率に感染症や低栄養などで死亡しています。それで本症の素質あるものも抵抗性が弱いので診断前に死亡した可能性が強いのです。患者が稀だった理由です。1955年頃には乳幼児死亡が激減したので、本症の素因あるものが生残できるので、順次発病したと推測しました。このように本症に感受性の高い素因集団を仮定するとうまく説明できます。そういう素因集団でも、感受性のより高い〈抵抗性の低い〉者から発病しますが、一定数であるので、発症者は頭打ちになっています。つまり同年出生者のなかで一定の比率で素因集団が存在し、それが漸次発症するとの考えです。こういう仮説は他の病疾でも現実をうまく説明でき、時々利用されています。

—素因をもった人々だけが発症し、素因を持たない〈感受性の低い〉人は罹病しないわけですね。

A：はい。素因集団に就いては染色体異常とか、先天異常の有無である程度区別出来る病もありますが、再生不良性貧血ではまだ明確なマーカーは見つかっていません。今後の遺伝子診断などに期待を寄せています。なお、素因集団といっても段階があり、高い感受性があり若年で発病するものから、感受性が低くかなりの年齢まで発病せず、また発病しても軽症な人もあります。発病をまぬかれて他病で亡くなる人もあります。軽症であれば医師も診断できない場合もあり、すべてが発症したり、死亡するわけではありません。

—死亡例は感受性が高い人々であり、素因集団のかなりの部分ですね。

A：以前死亡率はかなり高いと考えられていましたが、全国調査から経過をおうと、短期間には死亡しないので、どれくらいかわかりません。診断時、半数くらいは症状が重いのです。死亡者は感受性が高いグループということになります。

—特発性と2次性では死亡率に差がありましたか。

A：死亡診断書の記載が不十分なので検討できませんでした。既存の臨床報告を見てみますと、多くの調査で2次性の頻度は全体の患者のほぼ15%で、どの調査も頻度はあまり変わらず、2次性は予後が悪いとの報告もありますが、検討してみるとそれほど差はないようでした。この2次性の頻度が異なる調査で

も類似している理由も問題と思っています。外的有害要因に曝露する頻度は年々増加の傾向があるのに、患者の頻度は変わりがないのです。このことは、外因よりも遺伝的素因のほうが大きい影響を持つことを示唆しているかもしれません。

—年齢分布ではいかがでしたか。

A：死亡統計で年齢別分布を見ると、若年者死亡が年々減少する傾向があり、同時に中高年が増加しつつあります。素因集団でも別の要因で抵抗性が高くなれば発症年齢は高くなってもよいわけです。1960年以降はわが国でも、発症あるいは死亡年齢が高齢化しており、医療の進歩はそれほどでもなかった時代であり、生活改善の影響を考えています。

地域別には中国・四国以西に死亡率が高く、東北地方の太平洋側に低いのですが、この理由も不明ですが、調査がランダム性に乏しいので、結論は差し控えたと思います。専門医の多い施設からの患者は多いのですが、大都市と田舎でははっきりした傾向がありませんので、今後地域性を考慮した調査が必要と思っています。

—国際的な死亡頻度はどうなっていますか。

A：これも栗原が検討しました。1960年代でみると、本症死亡率は日本が最も高く、欧州では北アイルランドが高率でしたが、残りの西欧先進諸国は日本の1/2以下と低かったのです。理由として、北アイルランドは貧困であり、生活水準も他地域に比べ低いことを考えました。なお、人種的にもイングランドとはかなり異なると指摘する学者もいます。他の西欧諸国が低率なのは医療や社会経済的な背景の差と推定されています。ただ全体の年齢別分布は各国ともよく似ています。年齢別には若年者で西欧は日本よりかなり低率ですが、40歳以上の高齢者では高率です。ただ40歳以上で加齢と共に増加する傾向はどの国も似ております。日本では最近、若年層の死亡率が低下し、中高齢者で漸次増加し、欧米先進各国のパターンに近づいています。これは医療や生活水準が向上と関連があると考えられています。環境要因です。栗原の発表は世界で始めてで、高く評価されました。

—本症は出血で多く死亡するとのことでしたが、死因はどうなっていますか。

A：死因は直接死因と間接死因があり、きめ細かな検討が必要です。栗原は資料のそろった宮城県だけで解析・検討し、再生不良性貧血が直接死因で、他の

死因の記載なしは60%、残りの40% (66例)の主死因は別の病でした。この66例の主死因は、脳出血や肺炎が28例、その他出血が5例、感染症が7例で、大部分出血死で本症と関係が深いわけです。第2死因はすべて再生不良性貧血です。全国調査例では第2死因の記載が少なく、検討は難しいわけです。

—死亡統計から意外に多くのは情報が得られましたね。さて、全国調査での患者数はどれくらいでしたか。

A: 全国の患者数は十分調べられていませんでした。それで、まず患者数を死亡数からざっと推計してみました。普通は、重症患者数は死亡者と同数が、すこし多いくらいですが、中等症や軽症者もあり、全患者数は死亡数の3~4倍と予想していました。

さて、全国の患者数は、臨床医が診断時に中央に登録し、集計解析するのが一番よい方法ですが、組織と人手と時間、膨大な予算が要ります。それで稀な疾患であるので、ある期間の全国の医療施設の受診患者を調査し、得られた結果から、患者数や頻度分布の推計を試みました。この難病の全国調査では、さらに効率をよくするため、特定された8つの疾患を同時に共同で実施しました。まず8疾患の疫学関係者が調査委員会を作り、臨床医に最新の診断基準や鑑別法を作成してもらい、それを要約、添付し、調査の趣意書をつけ、郵送により、全国の診療施設へアンケート調査を依頼しました。専門家だけではなく、事前に日本医師会や各地域行政組織に協力をお願いしました。実際には、全国の病院・診療所約7,000施設に、ハガキでまず該当患者の診療の有無を尋ねました。次に、診療患者ありとの回答の施設には、詳しい2次調査用紙をおくり、個々の患者の記録を依頼したのです。予算がなく地域の医療機関には、無料で協力をお願いし、成功裏に終わりました。これほどの協力が得られるとは予想していませんでした。

—約7,000か所とは大変な数ですね。回答率はいかがでしたか。

A: 約60%近い回答を得ました。回答率は地域別に多少の偏りがありましたが、統計学的な検討により、患者数の推定は可能と判断しました。付け加えますと、回答例のうち、記載不十分例や、不適な回答を最初に除き、他は年齢と性、地域などの情報から、重複報告例を同定し、除外しました。結果として再生不良性貧血患者数は1,594例となりました。未回答施設の比率や、地域差などからも補正し、統計学的に全国患者数を推定すると、約5,000例という有病者数が推定されました。

—結果として有病者数は死亡数の約5倍となりましたね。

A：患者の経過を見ると年間死亡者は有病者の20%位でしたので、妥当な値ではないかと思いました。なお、年間の新発生患者は推計で約1,000例でした。ただ1,594例の各診療機関への受診間隔の分布などは一定しておらず、新発生数は大まかな推計値であることをお断りします。

—全国調査は1回きりでしたか。

A：5年後にまた実施しておりますが、5年間であまり患者数は変化がなかったのです。調査時期を振り返ると、1960年代から国民皆保険になり、全国的に医療システムが充実し、全国的に見て比較的均質な医療になった時代であり、よい時期に研究がはじまったと思います。

—そのほか患者数推計に関する疫学研究はありますか。

A：産業企業体従業員の大規模な集団で3年にわたる頻度調査が実施されました。これは島正吾班員によるもので、産業医が健康管理を継続している全国1,574事業場の全従業員を対象としました。これら企業はランダムに選ばれたわけではありませんが、全国に亘っており、毎年300万人以上の従業員が観察されたのです。小零細企業は少数でしたので、多少の偏りはあります。

この1970年から72年の3年間の調査の回答率は874事業場〈55.5%〉であり、患者を診療しない施設や患者なしの施設などを勘案すると、かなり高い回答率と推定しています。職種は製造業、非製造業など全部門にわたり、従業員規模は5千人以上19.0%、1~5千人43.5%、千人未満37.5%で毎年320~330万人、年間平均男は約77万、女22万でした。結果をみると、3年間の本症患者発生数は合計で145例〈男112、女33〉、新発生率を計算すると、10万対1.46〈男1.45、女1.49〉でした。対象の年齢層が20歳から60歳であり、軽症者を含むので全体の死亡率より高くても当然と思われれます。地域分布では特に西日本に高いという傾向はなく、患者の男女比はほぼ同じでした。

—初めて発生率が数値になったのですね。対象の生活水準は全国平均よりすこし高いわけですね。

A：そのように思います。この集団では全国調査よりも発生率は少し高くてもよいわけです。予後も比較的良いのも考慮する必要があります。

—さて、全国での1,594例の患者病態はいかがでしたか。

A：全体としては過去の調査とあまり変わっていませんが、いくつかの点で過去の臨床知見が訂正されました。年齢分布をみると、各5歳階級に占める割合は5~7%と比較的均等な患者数であり、高齢者で増加していることを示唆します。75歳以上では全体の1.4%で少ないのは感受性者数が少ないからだと思います。男女比は0.85で、女子が多いのが特徴でしたが、島委員のデータとすこし異なり、特に高齢者に女子が多いのです。女子に素因者の生残率が高いかもしれません。罹病期間を見ると初発症状から8年以内が多く、初診からは5年以内が大部分でした。生存期間は以前の報告よりかなり長く、20年以上にわたる患者もいましたので、患者の予後はかなり大きな要因になると思います。

—ここで全国調査からの患者の病態をお伺いできませんか。

A：再生不良性貧血という病を理解していただくためすこし詳細にのべます。基本像は赤血球、白血球、血小板の3系統が減少する病です。症状に就いて、最近1年間の出血症状は70%以上の患者に見られ、特徴ある知見は、肝腫張16%、黄疸10%、舌炎7%、爪の変化5%、胸骨四肢痛6%、発疹7%、リンパ節腫張3%でした。この頻度は従来報告とは若干異なる所もあります。患者の栄養状態は優良が60%で、不良は8.5%で予想に反して、低栄養に発病が多いというわけではありませんでした。調査時の発熱ありは、高熱が17%、微熱が24%で、その40%は抗生物質や下熱薬が処方されていました。

基礎となる血液所見は、赤血球数については、男で平均195万、女187万、白血球数はそれぞれ2800と2700、血小板は共に5万でした。骨髄所見は予想以上に多くの患者で調べられており、低形成が63%、過形成が9%でしたが、正形成も10%ありました。正形成の頻度は以前の頻度と同じでしたが、これは別の検査が要請されています。60歳以上では特に過形成が減少しています。これも検討を要する所見です。

最近1年間の経過は、死亡約20%、悪化10%、不変27%、軽快34%、治癒は4%で、悪化、死亡が約30%、不変も30%前後でした。これは1960年代よりはよい成績です。

主死因は血液病〈主に出血〉が18.5%、脳血管疾患が22%、心不全10%、感染症10%、肺炎・呼吸器病15%などでした。出血が死亡に影響が大きく、また感染症の合併も死亡率を高めています。もっとも死亡にいたる過程は多様で、一つの死因として総括するのは問題があり、きめ細かな記述と死因の決定法も考慮する必要があります。

筆者らは経過の明らかな508例について5年間、より精細に分析してみた

ころ、生存期間は、男 50 ヶ月、女 61 ヶ月で、4 年以上生存する者が多いことがわかりました。患者の地域分布は、西日本に死亡率と同様に高い傾向があったが、患者の分布から見て、地域差は別の調査で検討を要すると思われました。

—他疾患の合併や前の罹病歴の影響はありましたか。

A：記載された合併症を見ると、発病前は急性感染症が約 9%、結核が 7%、肝炎 4%、腎炎 2%、糖尿病 1%で、感染症が目立ちます。発症にどのような影響があったかは記載されていません。合併率として、結核は、当時全国の有病者数が約 200 万人と推計されているので、特に多いわけではありません。肝炎患者と本症発症との関連は資料が少なく検討できませんでした。その他、背景疾患との関連を解明する証拠は乏しかったのです。

—患者の就労状況はいかがでしたか。

A：普通に就労可能が 14%、軽労働可能が 27%、身の回りは自分でできるが 29%、他人の介助が必要は 8%。また入院中は 36%、主に通院は 30%、入院と通院繰り返し 28%、不明が 6%でした。1/3 くらいは重症のようです。

—予想以上に自活できる人が多いですね。診断精度はよくなりましたか、

A：疫学調査とは別に、臨床研究グループが多数の報告例を再調査し、膨大なデータから妥当な診断基準を作成しました。新しい診断基準でも、患者の頻度は従来とそれほどは変わっていません。

—全国患者調査では、2 次性として外的要因はどれくらい記載されましたか。

A：調査内容は厳格な定義をつけて要因を記載するようには要請してありません。無理だと思ったのです。結果として、2 次性（推定原因が記載されたもの）は 732 例で報告患者の 16.9%でした。この頻度も過去の調査とほぼ同じです。疑われた要因は、放射線曝露 16(7.2%)、医薬品 86(80.3%)、農薬 7(3.1%)、有機溶剤など 9(8.3%)でした。医薬品ではクロラムフェニコール (CM) が多く 77 例で 45.0%を占め、その他抗生物質 28 例 16.4%、解熱・鎮痛薬は 23 例 13.5%、てんかん薬は 16 例、甲状腺薬例 4 例、経口糖尿病薬例 2 例、その他 12 例が記載されました {重複例もある}。因果に就いての記載は殆どありません。

—放射線曝露との関連はどう記載されていましたか。

A：原爆被曝歴ありは 29 例でしたが、特に原爆被曝と因果関係ありとの記述は

乏しかったのです。積極的な記述はありません。市丸道人班員らは別の原爆被爆者の追跡調査を分析され、特に再生不良性貧血と因果を認める知見はなかったと報告している。国際的な研究では、放射線障害死亡 169 例の中で、死因が再生不良性貧血は 7 例ありでした。ここでは、関連の可能性を否定していません。わが国の放射線技師の調査では、曝露量の正確に測定された 1961 年以降では、再生不良性貧血死亡はありません。つまり、放射線被曝と再生不良性貧血との関連は、予想に反し、はっきりしませんでした。

—抗生物質や化学療法剤との関連についてはいかがでしたか。とくに、問題の多かった CM はいかがでしたか。

A：まず CM について述べます。CM は発売後 2 年たって再生不良性貧血死亡例との関連が報告され、1952 年以降、症例報告が世界的に相次ぎました。米国の調査では投与者数万人に一人は CM と関連があると結論されていました。しかし、実験的研究では確証されていなかったようです。この研究班でも前述のように CM 使用歴ありは 77 例あり、検討してみました。一般的にいて、薬剤と病の発症との関連は

1. 薬剤投与が発病前であること、2. 薬剤投与と発症までの期間があり、その期間は多少のずれはあってもある程度一定であること、3. 投与量と発症(反応)に関連がること、4. その薬剤がなければ発症はないこと、5. 薬剤に対応した毒性が証明されること、6. 動物実験で発症が再現できること、などを満足したとき因果関係が強く疑われます。

前記の 77 例では、使用量と反応の関係とか、投与と発症の時間的間隔などの記載や分析は殆どなかったのです。それで CM との関連に就いての実験研究を調べました。かなりの数の報告がありましたが、因果関係を疑う報告は多かったのですが、確認はされていませんでした。疫学的には、わが国では 1975 年以降 CM の使用量が激減しましたが、再生不良性貧血死亡率はあまり変化しませんでした。筆者は一部の地域で投薬中止による影響の観察を提唱しましたが、実施は困難でした。

—関連性の研究は容易ではありませんね。

A：弱い関連では検証は難しいのです。一方、人間は複雑系で個人差が大きいので、集団で見ても特殊な条件以外は容易に証拠が得られません。CM は教科書にはすでに関連ありと書かれてあり、医師も患者も疑い、記述される機会も多かったと思われます。しかし慎重に調べてみると、因果関係の推定は容易で

はないので、関連ありの記述だけにしたように思われました。

—薬剤の実際の使用頻度や量の分析は難しいのですか。

A：記録する習慣があれば難しくはありません。処方箋に明記し、それを保存してあれば統計学的にも検討できます。筆者の調査では、患者がひどい感染症にかかり、いくつかの薬剤で無効な場合、最後にCMが処方されていました。繰り返しの感染や治りにくい場合にも、最後にCMが使われています。それが関連要因として記載された例が多いのではないかと思います。2次性再生不良性貧血は予後が悪いという報告がありましたが、疫学的分析では差はありませんでした。また、筆者らは薬剤投与歴が詳しく記載してある患者集団について別に検討しました。結果は、CM投与から発病までの期間は、2~3日から1年以上に分散しており、薬剤使用から発症までは一定ではなく、むしろランダムに発症していました。つまり、時間性は観察されませんでした。また一日投与量とも関係がなかったのです。

—関連の証明はできなかったわけですね。他の薬剤ではいかがでしたか。

A：少数例でありより因果の検証は難しいのです。リウマチ薬や甲状腺薬使用例では、少数の患者では分析は無理であり、母集団であるリウマチや甲状腺患者での集団追跡調査が必要でした。しかし、できませんでした。下熱・鎮静薬に就いては、利用人口が非常に多いので、発症関連調査はできませんでした。本症の発症数が少ないのが障碍でした。

間接的な検証として、1950年代から本症との関連を疑われた抗生物質やその他薬剤の生産量や使用頻度をしらべてみると、その時代に利用頻度の多い薬物が関連ありとして取り上げられる傾向を認めました。昔は、ストレプトマイシンとかサルファ剤、下熱・鎮静薬の記載が多く、やがて減少し、極めて低率になり、変わって新しい抗生剤が関連薬剤として登場していました。1970年代からCMが多くなったのです。こうした医師の記述傾向も、原因を十分検討せねばと思います。筆者らは同時に多くの薬剤の生産量の推移と本症死亡率との関連を統計学的に検討しましたが、特に関連がある証拠はえられませんでした。

前述した産業企業体従業員からの発病者では薬剤服用歴があるものが22例ありましたが、再生不良性貧血との関連は認めがたいようでした。ただ1例に就いては、発病前4ヶ月前に穿孔性腹膜炎でCMを大量使用し、白血球減少を認め中断、回復。その後4ヵ月で、本症と診断されたことが付記されている。因果の検討はそれ以上されていない。別の1例はヒロポンを10年以上使用した

例で発病し、8年後死亡した例がある。この関連の論議もない。なお、CMと本症との因果関係は米国の裁判で認められ、原告が勝訴しました。この事件がCM原因説を強めたことは十分考えられます。

—結論は外因との因果関係は認めがたいということですか。

A：確率論的には認めがたかったということです。しかし発症と密接に関連しているという臨床例はときどき報告されております。各要因には実験的に血液障害を認めるデータもあり、関連はここで否定しがたいのです。ただ大きな発生要因ではなさそうといえます。小さいリスクに暴露されても先天的素因があれば、本症の発症があるとの意見もあります。

追加しますが、1980年以降も、米国やわが国で繰り返し実験的研究が進められましたが、CMとの因果関係は検証されませんでした。それでもアジア各国では薬剤起因再生不良性貧血の報告が続いているとい事実がありました。

その後、欧州で、多数国が共同して約1,700万人に及ぶ大規模コホート調査が開始され、7年後に結果が出ましたが、予想外に薬剤関連病はすくないとの結論がありました。ただ、例数が少ないのか、CMについての言及はありませんでした。

—大規模なコホート研究でも薬剤との因果関係の確証は出なかったのですね。

A：薬剤起因の血液病は予想以上に少なかったと記述されています。そして因果の検証はさらに厳密にせねばならぬことを示唆しました。その後の遠隔成績を筆者は見えておりません。

—染毛薬は利用者が多いので、問題になったのですね。

A：全国調査で2例記載されました。染毛薬の利用人口はかつては数百万人台でしたが、最近では日本でも2,000万人を越えています。染毛薬には発がん物質を含み、癌発生の検証でいくつかの研究が実施されました。その中で再生不良性貧血にもリスクがあるという報告があり、いくつかの疫学研究も行なわれました。多くは否定的でしたが、いくつかは小さいながらリスクを認めています。前述の高い感受性を示す個体があれば発症の可能性を否定できません。しかしリスクが小さいことは、その要因を全面的に使用禁止するというような処置は必要がないと判断されます。ちなみに筆者らも職業的に毛染めに従事する理容師の大規模集団を30年間追跡調査しましたが、曝露歴と血液障害との関連はでませんでした。また間接的ですが、染毛薬の利用者の激増と本症の死亡率増加

との関連は認めておりません。現在、毛染め使用には副作用に就いて詳しい注意書きがついています。この問題も、先天的な素質と染毛薬との特殊な関連についての研究には有用と考えております。小さいリスクとの関連が解明解決できれば大変な進歩と思います。

—産業企業体ではベンゾールなどとの関連が問題でしたね。

A：中小企業で、狭い部屋で高濃度の有機溶媒使用者に本症が発生し、労働基準法で厳しい制限がなされました。したがって現在、職場での高濃度曝露は稀になっております。

島班員の調査は規制が出た後であり、今回調査された産業事業体では高濃度曝露はありませんでした。この調査で3年間に発生した145例のうち、職業を見ると、生産部門で42例、非生産部門では103例でした。生産部門でも、非生産部門でも各種の職場に分散発生し、クラスター〈集中発生〉はなく、有機溶剤などと接触する機会の多かったものは14例、有害金属とは6例あったが、特に頻回曝露の既往は認められなかった。放射線技師では1例の患者が発生したが、曝露量との関係は把握できないという結果でした。

—有害物を管理すればリスクはなくなるという証拠ですね。今日、疫学的には外因との関連は薄いとすると、重要な遺伝的な要因についてお伺いします。

A：遺伝要因に就いては、すでに本症の家族内多発とか、先天異常などの合併を手がかりに研究されています。全国調査では、宿主要因についても報告を要請しました。しかし、家族内発生に就いてはプライバシーもあり、答えない人も多く、また調べにくい面があります。つまり、アンケートによる問診調査では正確には得られにくいのです。それで、日比野研究班ではこの重要な遺伝要因の調査を、特別に専門家である藤木典生班員に依頼したのです。藤木班員は精力的に調査され、以下のような結果を報告されました。

まず全国調査で報告された1,594例の中からランダムに151例を選び、対象としました。別の調査から近親婚のある再生不良性貧血患者27例についても調査し、戸籍に準拠して、父母、祖父母、曾祖父母の3代にわたる記録をさがし、また同胞数、出生順位のほか、患者出産時の母の年齢なども調べられました。ただ、対象151例中、約1/3の50例は同意が得られず、残りの101例でも87例だけが3代にわたり資料が得られました。後者の27例では、12例について調査が可能でした。約半数であります。それでもこの調査はすばらしいと考えております。

さて、前者 87 例のうち、いとこ婚は 10 例(11.5%)、近親婚すべてを合計すると 24(27.5%)ありました。両親のいずれかが近親婚の子どもは 14 例 (16.1%) でした。これは日本人の平均近親婚の 5~6%に比べ有意に高い成績でした。後者の 12 例では、いとこ婚は 1 例(8.3%)、近親婚合計は 4 例(33.3%)、両親のいずれかが近親婚の子どもは 1(8.3%)でした。

藤木は、新たに 18 機関から報告された再生不良性貧血患者 109 例を対照として同様な調査をしましたが、近親婚率は日本人の平均なみであった。なお、近親婚ありの患者でも、出生時の母親の年齢には差がなく、出生順位も差がなかった。近親婚あり例で、随伴先天異常を調べると、109 例中 16 例(14.7%)に何らかの異常があり、異常部位数は 26 以上あった。異常が多発した患者例では、3 種類 2 例と 2 種類 1 例あり、それは色素異常、ヘルニア、二分口蓋垂、指趾異常、耳奇形などで小奇形が随伴することが多いので、これらは劣性遺伝子の関与を示唆する所見と判断された。すでに一部の血液病で報告されていることである。指掌紋の異常も興味ある所見である。さらに遺伝的多型と罹病性についても展望、論議されている。

遺伝的多型については 瀬崎班員は、再生不良性貧血患者での血清型のハプトプロテイン (Hp) 型のうち 1-1 型は 2-2 型と比べると、再生不良性貧血例で対象に比べ 3.3 倍と高く、造血機能や肝機能障害との関連を疑わせるといつている。また患者では蛋白型 Tf (トランスフェリン)、酵素型 PGM (ホスホグルコムターゼ) は低率で、sGPT (グルタミン・パイルベイトトランスアミラーゼ) が有意に高い所見が見られた。こうした多型形質は宿主側の代謝機序、薬剤代謝の形式と関連しており、さらなる研究が期待されている。藤木は素因のある宿主は、各種の外的要因にたいしてより強く反応するので、その特性から発症機序を検討する必要があると述べています。そして近親婚、先天性奇形随伴、家系内の貧血、腫瘍、流産の多発との関連や、ABO 血液型の O の頻度が高い宿主側条件を指標は今後の研究の基礎となることを強調し、また再生不良性貧血の素因形成には胎内環境に影響が小さくなく、出生時の特性の研究や、生後の発育過程での素因の特異的な形成機序に就いての研究の重要性を指摘している。

—小児の再生不良性貧血ではどうでしたか。

A：小児では例数は少ないのですが、早くから近親婚、奇形の報告が相次いでいます。小児部会の中山班員、田口班員は 162 例の再生不良性貧血例を検討、29%の奇形、9%の近親婚を認め、中でも 10 例の Fanconi 貧血では 60%の近親

婚、100%の随伴奇形があることを認め、また12例のPCRA（赤芽球癆）ではそれぞれ16.7%、58%あり、特発性再生不良性貧血ではそれぞれ5.6%と22%あったと報告している。これは問診調査であり、戸籍調査によれば、さらに高い頻度が予想される。2次性と診断されたものが14例あり、関連薬物が記載されているが、発生機序に結びつく研究はない。Fanconi 貧血や先天性赤芽球癆に就いては、奇形や染色体異常骨髄所見、代謝、免疫などについての精細な研究が展開されているが、発症機序に解明にはまだ時間が必要のようであった。

—近親婚というような重要な知見が得られたにもかかわらず、成因の解明は程遠いという感じですね。また、薬剤など外的要因との関係も明確ではありませんね。

A：多くの情報が複雑に絡んでおり、それを解きほぐすのは容易ではありません。現在分子生物学的な研究が進んでおり、それを期待しているところです。

—遺伝的要因に対し患者の頻度分布などから示唆される所見はありますが。

A：特に説得力の大きな成果はありません。しかし間接的ですがいろいろアプローチを試みました。前述したように、本症に罹患しやすい素因集団があると仮定した分析です。

繰り返しになりますが、もし素因集団があるとすれば、出生後、感受性に高いものから順次発症、死亡します。生活条件の悪い時代には、感受性に高いものは乳幼児期に他病で死亡するが、若年死亡の減少とともに、本症発症も順次増加すし、やがて頻度は横ばいになる。これは前述した1950年代からの死亡率の推移に反映しています。研究班の小児科部会長、中山健太郎委員は、本症受診患者はかつては貧しい家庭の子どもが多かった。生活改善とともに減少し、同時に発症年齢が高齢化の傾向がでてきたことを指摘されていました。やはり生活環境要因は無視できないわけです。医療の発展は言及されませんでした。この進歩や医療保険など経済的な改善も小さくない影響と推定されます。

栄養や衛生が改善され、医療も向上は、母胎内での発育が改善し、出生後の良好な養育は個体の抵抗性を高めます。これが素因集団での出生後の発病時期の遅れとか、軽症化と関連します。素因集団は、死亡率の分布曲線から、感受性が高く幼少時に発症する群、思春期から20歳代で発症する群、中高年まで発症しない群に大別できるようです。各グループに就いて統計学的にその分布型を調べると、いずれも正規分布にfit適合している。つまり、3つの正規分布を示すグループから成りたつと推定しました。そして生活条件が良くなるとこの

グループごとに高齢化のほうへ発症や死亡が移動すると考えました。欧米諸国でも同様の分布型を認め、時代とともに正規分布がより高齢に移動していることを確かめました。日本が医療や社会経済的な発展と共に、漸次欧米の頻度分布に近づいているのはすでに述べました。

—世界各国、疫学像は類似し、差異は時代的なものと考えerのですね。

A：はい。興味あることは、骨髄性白血病も同じようにいくつかの年齢別正規分布曲線に分けられ、時代により高齢のほうに移動して折り、国際的にも同様な傾向があることです。ただリンパ性白血病のように外因の影響を強く受けて発症する病は、正規分布には適合できず、指数分布に適合しています。指数分布は年齢と共に頻度が急増するパターンで、癌のように発症要因が累積する病の分布に似ています。白血病でもリンパ性は発症機序が異なる病であることを示しています。

—多くの血液病では類似した年齢別分布を示すのですね。また、国別には多少の時間的ずれはあれ、欧米などの年齢別パターンに似てくるのですね。

A：一つのエピソードを付け加えますと、白血病などで幼少時に死亡すれば家庭的にも社会的にも影響は少ないのですが、小・中学生になれば、随分大きな問題になります。米国で中学生が白血病で発症し、死亡すると周辺への影響が大きく、小説や映画となり、研究基金も増加しました。日本では米国より約20年くらい遅れて中学生の白血病が映画になり多くの人々が涙を流しました。現在は中高校生の発病が増加したのであまりマスメディアも取り上げなきました。対策がすすめば、病の発症は高齢化するので、予防の効果でもありますが、中途にはかなりの社会的影響を与えます。高齢期まで遅らせることができれば悲劇は少なくなります。

—高齢化が予防とつながるのですね。さて、国際間の比較ではほかにどういう疫学現象が見られましたか。

A：国により病の型が違うのです。前述したように欠乏性貧血や再生不良性貧血は日本や東アジア諸国に多いのですが、地中海沿岸諸国ではサラセミアとか鎌状赤血球症が多く、アジアでは極めて稀なのです。英国では悪性貧血死亡が多く、白血球や赤血球の増多、凝固異常亢進を示す血液病が多いのですが、日本では少ないのです。これを大まかに総括してみますと、血液成分が増加する病は欧米諸国に多く、減少する型、つまり貧血や出血病は日本やアジアに多い

といえます。

—社会経済的な相違を示唆していますね。アジア諸国でも地域差があるのですか。

A：あります。1970年代で 貧血死亡の割合はタイ国がもっとも多く、ついでフィリピン、シンガポールで、日本と香港は少ないのです。米国では黒人が多く、シンガポールと同じ頻度でした。欧州ではフランスやデンマークは低く、英国（イングランド・ウェールズ）は倍くらい高いのです。しかし前述したように貧血の型は国や民族でかなり違います。米国黒人は溶血性貧血、英国人は悪性貧血が多いのですが、アジアでは共に少ないというふうです。

—こうした地域差や人種差の相違を環境要因である程度説明できますね。

A：貧血症疾患は貧困との関係が大きいようです。溶血性貧血では詳しい調査があります。欧州やアフリカで、マラリアの流行が長かった地域では鎌状赤血球症が高いのです。赤血球が鎌状になるとマラリアの感染が難しく、マラリアの予防になります。進化の一例とされています。もっとも鎌状赤血球では酸素交換の効率が悪いので、マラリアがなくなった現在では生存に不利になり、貧血症として治療されています。しかも遺伝性ですので対策が問題になっています。その他の溶血性貧血も長い歴史の中で環境に適合するために遺伝子の変異を起こしたと推定されています。

—環境に適合するため遺伝子が変わるのですね。

A：生命に関するもので多少のマイナスがあっても、種を守るため進化するようです。また環境要因により、ある血液病型から他の病型に転化する例も稀ではありません。

—再生不良性貧血の素因集団の頻度は推定できませんか。

A：できませんでした。それで全血液病ではどうかと考えました。

いろいろな血液病が診断されていますが、その年齢分布は類似して前述したように3つの正規分布に分けられるので、これら血液病を一括して検討できないかと考えたのです。一括した血液病の頻度は、年次的にあまり変わりがなく、同じような値を示しました。それで、筆者は、各種血液病（貧血疾患、血小板疾患、非リンパ性白血病など年齢別頻度が類似した疾患）を関連血液病として、合計し年齢調整性死亡率を計算しました。すると、わが国では、この20年間、

ほぼ 10 万対 6.0 前後で差はほとんどなかったのです。それで、この数値は骨髄性血液病で死亡する素因者の頻度をある程度示すのではないかと想定したのです。ついで、血液病の統計資料が整備されている先進的な世界数か国に就いて同様計算すると、資料があった 1969 から 74 年の間は 10 万対 4～6 で、わが国の頻度と類似していました。高い国は寄生虫などによる欠乏性貧血の高率な国で、それが認められない国は類似していました。これは示唆的な結果でした。国別には、血液病の亜型別頻度には大きな差があるのに、総計すると差がないわけです。それで、) 仮説として骨髄性血液病 (仮称) で死亡する頻度はどの国もあまり変わりはなく、そうした素因集団の存在を示唆すると考えたのです。そして繰り返すようですが、長年の生活環境、つまり栄養条件、病原体や感染症のまん延、毒物曝露、過剰の労働、ストレスなどで発症する血液病の亜型も異なれば、年齢別分布も変わるのではないかと推測したのです。

—統計的な解析からの仮説ですね。

A : 1960 年代から 1890 年代にかけての死亡統計値からの推論ですので、長期になると変わるかもしれません。この仮説をフランスで開催された国際血液学会で発表したところ、欧州の血液学の泰斗であるジャン・ベルナル教授から、移民の研究ではどうかと質問がありました。

—癌では米国へ移民した日系人の研究がありましたね。

A : それで、米国の南カルフォルニア大学のヘンダーソン教授やハワイのがん登録所などの協力を得て、日系米人の骨髄性血液病の死亡頻度のデータを戴き、同様分析しました。全体の頻度は日本人とほぼ同じで、型別血液病の頻度は少し変わりました。生活環境の激変の影響と思います。そして日系米人では、再生不良性貧血は減少しており、他の貧血疾患も減り、逆に血球数が増加する病が増えていました。血小板増多症も目立っています。白血病は増加していますが、日本人とは少し異なる型が増えていきます。

—移民という生活環境の影響は大きいですね。

A : その後このシンポジウム司会者の Najean 博士が編著者となり、Medullary Aplasia とい単行書として米国—欧州で出版しましたが、私の論文も採用され、掲載されました。

—この仮説が認められたということですね。

A：血液学者がすべて認めたわけではありません。しかし、疫学研究の歴史が長い欧州で発表の機会があったことは幸いでした。移民の研究は、今後の日本人の血液病の消長示唆するものと思います。

一ようやく 再生不良性貧血をこの「出生時体質と環境要因」でとりあげられた主旨がわかりました。

一さて、その後日本の再生不良性貧血の病像は変化しましたか。

A：病像の変化はあまりありません。変わったことは、診断法の進歩があり、当時再生不良性貧血とされたものの中で、骨髄異形成症候群が1980年代後半に、別の病型として分離されたことです。この病は遺伝子異常が明らかになり、血球減少と前白血病状態があり、一部は白血病に移行することが観察されています。

再生不良性貧血で骨髄所見が正形成を示す例もなくならず、その理由も問題になっています。再生不良性貧血は他の病型に比べ、骨髄の所見も一様でなく、免疫抑制療法に対する反応も多様です。現在は自己免疫病としての研究が増えています。

「種説」の中心である多分化能幹細胞の存在は確認されています。その幹細胞が単分化能細胞に分化し、さらに赤血球、白血球、栓球頸細胞に分化して行くのですが、その過程で形成不全が起こるのです。そこには各種の造血因子やホルモンなどの影響が大きく、栄養や代謝・免疫と無関係ではありませんし、例えばエリスロポイエチンという造血因子は腎臓機能と密接しており、造血に関与する多臓器の機能も関連があります。造血は系統発生的にははじめ腸管にあり、骨髄造血にうつりますが脾臓、肝臓、腎臓などの機能と密接な関連がわかっています。したがって、血液の病を考えると幹細胞だけでなく、関連する諸臓器組織との関連を検討する必要があります。骨髄の微小環境説はここで再び蘇ったのです。かなり大きな役割があると思います。飢餓や低栄養と造血との関連、母体内での幹細胞の生成と微小環境の問題など、発症原因や機序にせまる分子生物学的な研究が進んでおり、解決も近いかもしれません。

一方、最近の再生不良性貧血死亡率の動向を見ると、多少減少して10万対0.5前後ですが、傾向は横ばいであり、診断法の改善や治療法の進歩を考慮すると、発症頻度はあまり変化がないのではないかと推定しています。小児に関しては、多くの責任遺伝子が検出されているが、まだ約60%は特発性と診断されています。特定遺伝子が検出され、異なる病として分類されるものも若干あります。骨髄移植による治療が増加しており、その経過も見届けたいと思います。

—2次性再生不良性貧血の関連要因の関与の大きさが示され、素因集団という概念、先天的要因の重要性をより明確に示され、今後の研究方向を示唆されたことは大きな貢献と思います。

A：残念ながら、本症への対策の道への扉を開いたくらいのところです。しかし、何か鍵になる発見や、新しい方法開発されれば、一気に研究が展開できると思います。

参考文献

1. 伊藤宗元編：長谷川弥人：再生不良性貧血論文集 慶応大学医学部血液研究室 昭和52年 1977
2. Chloromycetin Symposium 1970 クロロマイセチン 基礎と臨床 三共株式会社
3. 日比野進 ほか編：再生不良性貧血 厚生省特定疾患 再生不良性貧血の成因と治療、予防に関する研究班 昭和47年度業績集、1973、昭和48年度業績集 1974、昭和49年度業績集 1975、昭和50年度業績集 1976、昭和51年度業績集 1977 名古屋国立血液病センター
4. 特定疾患疫学調査協議会：昭和47年度 厚生省特定疾患全国調査報告書 一次調査分 第二報 昭和48年 東大医学部保健学科疫学教室
5. 日比野進 高久 史麿編 再生不良性貧血 医学書院 1979
6. 日本臨床 特集 再生不良性貧血 日本臨床社 1978
7. 内野 治人編：厚生省特定疾患 特発性造血障害調査研究班 昭和52年度研究業績報告書、昭和53年、昭和53年度研究業績報告書 昭和54年、昭和54年度研究業績報告書 昭和55年、昭和55年度研究業績報告書 昭和56年、昭和56年度研究業績報告書 昭和57年、昭和57年年度研究業績報告書 昭和58年、昭和58年度研究凝析報告書 昭和59年、京都大学内科第一講座
8. 小宮 正文：貧血症 永井書店 1983
9. 日比野進 監修：血液学 丸善株式会社 1985
10. 前川 正編：厚生省特定疾患 特発性造血障害調査研究班 昭和62年度研究業績報1 11. 告書 昭和63年、昭和63年度研究業績報告書 昭和64年、昭和64年度研究業績報告書 昭和65年、昭和65年度研究業績報告書 昭和66年、昭和66年度研究業績報告書 昭和67、昭和68年度研究業績報告書 平成元年、群馬大学
11. 小宮 正文：再生不良性貧血の治療 南山堂 1987

12. 内野治人編集企画： 貧血， 安部正和他編集主幹 内科MOOK 33
金原出版 1987
13. 新版日本血液学全書刊行委員会編： 白血病および類縁疾患 丸善株式会社
社 1982
14. Aoki,K: Epidemiology of Hematological disorders, Munho L et al
eds: Proceedings, The Fourth Meeting of Asian-Pacific Division
of the International Society of Hematology June 25-29, 1979
pp 3~23
15. Hibino S, Takaku F, Shahidi N.T.eds: Aplastic Anemia, Univ. of
Tokyo Press 1978
16. Aoki,K, Fujiki N, Shimizu H, Ohno Y Geographic and ethnic
differences of aplastic anemias in humans Najean Y ed.
Medullary Aplasia, Masson Publishing USA, Inc. pp. 79~88
1980
17. 貧血 -赤血球の分子生物学からのアプローチ 医学のあゆみ 第5土
曜特集 1990
18. 高久 史磨編 顆粒球コロニー刺激因子 - G-CSF の基礎と臨床=
医薬ジャーナル社 1990
19. 金倉 讓監修、中尾真二、伊藤悦郎、通山 薫編：貧血 中外医学社 2010

(名古屋大学名誉教授、愛知県がんセンター名誉総長)