

血液内科の勧め

内科にはいくつかのサブスペシャリティーがありますが、その中でも血液内科は、患者さんの診断から治療までの全プロセスに内科医が中心的に関与できる、いわば最も内科らしい内科ではないかと思えます。たとえば、ある訴えをもった患者さんが来院したとしましょう。型通り、医療面接、身体診察と進み、鑑別診断を考えながら必要な検査を選択していくわけですが、血液疾患が疑われる場合に行われることの多い骨髄検査は、実施、標本作製、検鏡、診断、そのすべてのプロセスで血液内科医が中心的な役割を果たします。リンパ節あるいは他の臓器の生検が必要な場合も、外科系の医師に摘出や採取を依頼することになりますが、その後の標本の処理から診断までのプロセスには、病理の医師とともに、主治医である血液内科医の役割が欠かせません。診断が確定した後の治療は、化学療法、免疫抑制療法、分子標的療法、幹細胞移植、補助療法としての輸血、感染症に対する予防と治療など、様々ですが、その全てのプロセスで血液内科医が主役を果たします。また、患者さんには、循環器系、呼吸器系、内分泌・代謝系など、多彩な合併症を伴うことも多く、血液内科医にはこれらの合併症への十分な理解も求められます。換言すれば、診断から治療までの全てが、血液内科医の肩にかかっているといても過言ではなく、血液内科は、内科医が大きな「やりがい」を感じることでできる診療科の一つだと思えます。もちろん、血液疾患は重篤な病態を呈するものが多く、主治医の判断が患者さんの生命予後と密接に関係する場合も少なくないため、その責任は重いのも事実です。したがって、患者さんやご家族の期待に応えて常に最新、最善の医療を提供するためにも、日々、新たな情報を収集し、自分の臨床力をブラッシュアップしていくことが必要となります。このことは、血液内科医が自分の成長と進歩を実感できることにつながり、「やりがい」を生み出すものとなります。

血液内科で特筆すべき点の一つとして、日常の診療と医

学の研究が密接に結びついていることがあると思います。血液内科では、病気の本体である細胞や組織などの検査材料を、採血、骨髄穿刺、リンパ節生検などの一般的な検査手技によって比較的容易に採取することができます。以前は、採取した検体の検査として、形態学的観察や細胞遺伝学的分析が主として行われてきましたが、最近では分子生物学や遺伝子医学の進歩によって分子レベルや遺伝子レベルの高度な検査が日常的に行われるようになりました。さらに、これらの検体を患者さんの同意や倫理審査委員会の承認を得て、研究に役立てることも可能です。つまり、血液内科は、日常診療と医学研究との距離が極めて近い診療科であり、「bench to bed」あるいは「bed to bench」が日常的に実践されおり、研究成果が臨床に直ちに還元されるとともに臨床の知見が研究に還元される診療科といえます。このことを如実に示す例が慢性骨髄性白血病と Philadelphia 染色体の話です。Philadelphia 染色体は慢性骨髄性白血病の患者さんにみられる染色体異常として、1960年に Nowell と Hungerford によって発見されました。がんの特異的染色体異常として初めて報告されたもので、以降、さまざまながんにおける特異的染色体異常が発見される契機となりました。また、Philadelphia 染色体の本体は、22番染色体と9番染色体の相互転座であることが1973年に Rowley によって明らかにされました。その後、この染色体転座の結果生じる bcr/abl という融合遺伝子の産物であるチロシンキナーゼが造血幹細胞の無制限な増殖を誘発することによって慢性骨髄性白血病が発症することが明らかになり、この酵素活性を抑える分子標的薬としてイマチニブが開発されました。イマチニブを始めとするチロシンキナーゼ阻害薬の出現が慢性骨髄性白血病の治療と患者さんの予後を一変させたこと、そしてイマチニブの開発がさまざまながんに対する分子標的療法薬の開発に先鞭をつけたことは、皆さんもご存じのとおりです。このように、診療と研究が密接に関係し、相互に刺激し合って病態の解明や新たな治療法の開発に至った例は、血液内科領域には少なくありません。血液幹細胞に関する研究を出発点とする幹細胞移植療法や造血因子の臨床応用などもそれに含まれるでしょう。

私事になって恐縮ですが、私は学生時代から細胞生物学に興味があって、基礎医学の研究室に出入りしていました。卒業後は基礎に進むか臨床に進むか迷いましたが、一度は

臨床経験をしたいとの思いから内科に進みました。内科研修の修了後、恩師の勧めで血液内科に入ったのですが、臨床のかたわら、当時としては最先端の造血因子の研究にもかかわることができました。良き師と仲間恵まれ、先端的な開発企業との共同研究の機会を得て、エリスロポエチンや顆粒球コロニー刺激因子の基礎研究から臨床応用までのプロセスに関与することができ、基礎的研究成果が実地診療に還元され、患者さんの役に立つまでの、大変エキサイティングな時代を過ごすことができました。

血液内科は、はじめに述べたように、内科の中の内科といっても過言ではないくらい、臨床的な実力、特に各科横断的な総合力が求められる診療科です。それだけではなく、研究の機会に恵まれることも多く、「将来、研究もしてみたい」という思いのある方にも最適な診療科ではないかと思えます。このように、血液内科は臨床志向の方にとっても、研究志向の方にとっても、あるいは臨床と研究の両者に興味のある方にとっても、ぜひお薦めしたい診療科だと思います。

本書は、血液内科の診療を学ぶうえで欠かすことのできない基礎知識、病態把握、治療の組み立て、患者ケアなどのポイントを簡明に解説し、実際の臨床現場で役立つ実践的な内容をめざすマニュアルです。本書を手にとった皆さんが、血液内科で充実した研修を積むとともに、血液内科の醍醐味を味わっていただければ幸いです。

〈別所正美〉

II 造血の仕組みと造血因子の基本

造血の仕組みと造血因子の基本

まとめ

- 造血幹細胞は骨髄の微小環境である造血幹細胞ニッチに存在し、自己複製と前駆細胞を経て成熟細胞への増殖・分化により一生涯の造血は維持されている。
- 胎児期には一次造血と二次造血があり、胎児の発達に伴って造血臓器が移動する。
- ヒトでは CD34 は造血幹細胞のマーカーである。
- 造血因子は血液細胞に与える作用から臨床応用がされ、治療に役立っている。

血球の 産生・分化

血液中には種々な血球が存在している。その寿命は赤血球では約 120 日、好中球では半日以内、血小板では 7~10 日である。ヒトでは毎日赤血球を 1.5×10^{10} 個、白血球を 6.0×10^{10} 個、血小板を 1.5×10^{10} 個を産生していると考えられている。これらの血球は造血幹細胞 (hematopoietic stem cell: HSC) という共通の母細胞から骨髄で生産され、増殖・分化し、各種造血前駆細胞 (progenitor) の段階を経て最終的には成熟血球へと分化していく¹⁾ **図 1**。

胎児期造血

ほ乳類の造血の特徴は、胎児期では造血臓器が胎児の発達に伴って移動することである。ヒトでは胎生 5 カ月までは肝臓で赤血球造血が行われているが、その後、骨の中に骨髄部分が形成され、骨髄が造血の中心となっていく **図 2**。

一次造血

一次造血は赤血球造血が主であり、胎児型ヘモグロビンである ζ グロビン、 ϵ グロビンを持つ核赤血球のみに分化する前駆細胞のみで維持されている。 γ グロビンも一次造血から産生されるが、生後 6 カ月ぐらいでほとんど産生されなくなる。一次造血の赤血球造血は造血因子であるエリスロポエチン依存的ではない。

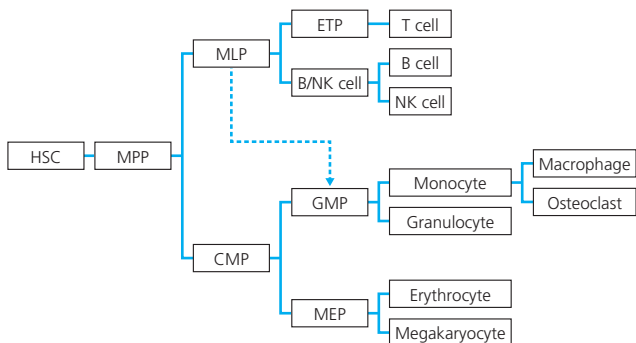


図 1 造血幹細胞の分化

造血幹細胞は分化するに従い、自己複製能と多分化能を失い最終的には特定の系統の機能を持った成熟細胞へ分化する。略称については本文参照。

(Doulatov S, et al. Cell Stem Cell. 2012; 10: 120-36¹⁾ より改変)

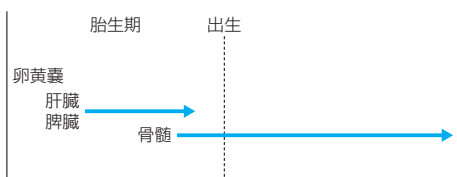


図 2 造血場所の移動

胎生期から造血場所は移動している。

二次造血

- 二次造血では赤血球は脱核し、成人型ヘモグロビンであるβグロビン、δグロビンを有している。βグロビン、δグロビンは二次造血のみで産生される。αグロビンは一次造血から産生され二次造血でも産生されつづける。二次造血の赤血球造血にはエリスロポエチンは必要である。また、自己複製能と多分化能を持つ造血幹細胞やリンパ球は一次造血では存在せず、二次造血においてははじめて出現する。

造血幹細胞

- 造血幹細胞は、自己複製能（細胞分裂により自己と同じ能力を有する細胞を複製する能力）と多分化能（すべての血球細胞に分化できる性質）を有することで、一生にわたる血球産生を可能にしている。定常状態で