

Title	Prolonged thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : associations with impaired platelet production and increased platelet turnover
Sub Title	同種造血幹細胞移植後遷延する血小板減少には、血小板産生不全と血小板破壊の両者が関与する
Author	山崎, 理絵
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.10-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0010

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Prolonged thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: associations with impaired platelet production and increased platelet turnover

(同種造血幹細胞移植後遷延する血小板減少には、血小板産生不全と血小板破壊の両者が関与する)

山 崎 理 絵

内容の要旨

同種造血幹細胞移植後遷延する血小板減少症は、移植後の後期合併症として5-37%の患者に認められるという報告がある。移植後の血小板減少は生着不全、原病の再発、血管内皮障害、薬剤、ウイルス感染などいろいろな原因で起こるが、原因のはっきりしない症例も多い。移植後の遷延する血小板減少症の機序を解明するため、今回我々は、血小板破壊のマーカーとして血漿中グライコカリシン・インデックス (GCI) を、骨髄での血小板産生不全のマーカーとして血漿中トロンボポエチン (TPO) を、抗血小板抗体反応の評価の指標として抗GP II b-III a抗体産生B細胞数を測定した。前二者の解析にはELISA法を用い、抗GP II b-III a抗体産生B細胞の解析にはELISPOT法を用いた。

対象は移植後患者50例である。このうち23例に遷延する血小板減少を認めた。コントロールとして42例のITP患者、9例の再生不良性貧血患者、22例の健康人を解析した。これら3つの因子は、血小板減少を認める移植後患者群において血小板減少を認めない患者群より有意に高く、血小板数との相関を示した (全て $P < 0.001$)。血小板減少を認める移植後患者群と他の疾患群と比較すると、GCI値はITP患者群で有意に高かった ($P < 0.001$) が、TPO値は再生不良性貧血患者群とほぼ同等、抗GP II b-III a産生B細胞数はITP患者群とほぼ同等であった。これらの測定データにつきステップワイズ多変量解析を行い、GCIおよびTPOが移植後の血小板数を予測する重要な因子となることが分かった ($P < 0.001$ および 0.01)。移植後血小板減少患者のGCIおよびTPOの分布パターンは、再生不良性貧血患者に類似しており、移植後の血小板減少の主たる要因は骨髄における血小板産生能の低下にあることが示された。加えて45例の移植後患者で骨髄検査を施行したところ、巨核球低値を示す症例は移植後血小板減少を認める群において有意に多く認められた ($P = 0.03$)。

多くの移植後症例で抗GP II b-III a抗体産生B細胞を認めたが、血小板減少を認めない症例でも陽性となる場合があり、抗体産生が必ずしも血小板破壊につながらない可能性がある。抗体が血小板に付着しない可能性も考えたが、血小板付着抗GP II b-III a抗体と血漿中抗GP II b-III a抗体の解析を行い、抗体は血小板表面に存在することを確認した。移植前処置などの影響で脾機能不全がおこり、効率のいいオプソニン化が行えないためとも考えられる。

本研究において我々は、移植後遷延する血小板減少症がいくつかの機序により複合的に起こることを確認した。簡便な2つの血漿マーカー、GCIおよびTPOを測定することにより、各症例における移植後血小板減少症の機序を評価することができると考えられる。

論文審査の要旨

同種造血幹細胞移植後の遷延する血小板減少症の機序を解明するため、血小板減少を来した移植後患者23例を対象として、血小板破壊のマーカーとして血漿中グライコカリシンインデックス (GCI) を、骨髄での血小板産生不全のマーカーとして血漿中トロンボポエチン (TPO) を、抗血小板抗体産生の指標として抗GP II b-III a抗体産生B細胞数を測定した。これら3つの因子は、血小板減少を認める移植後患者群で血小板減少を認めない移植後患者コントロール群より有意に高く、血小板数との相関を示した。多変量解析の結果、GCIおよびTPOが移植後の血小板数を予測する重要な因子となることが分かった。移植後血小板減少患者のGCIおよびTPOの分布パターンは、再生不良性貧血患者に類似しており、移植後血小板減少の主たる要因は骨髄における血小板産生能の低下にあることが示唆された。

審査において、本研究で抽出されたTPO、GCIの違いが、臨床経過やその治療にどのようにつながるかどうか尋ねられた。これに対し、TPO高値である症例では血小板減少に対する特別な治療を必要とせず、経過観察をするのみで良い事が多いが、一方、抗血小板抗体産生が高まっている症例ではステロイドを含む免疫抑制療法が有効である事も多く、今後症例を積み重ねて検討する必要があるとの回答がなされた。さらに、数症例で臨床症状とTPO、GCI値の経時的相関が認められたことが示された。

今回の研究で認められた抗GP II b-III a抗体が同種抗体か自己抗体か、という点に関しては、現時点で明らかではないが、日本人におけるGP II b-III aのSNPが存在しないことから、自己抗体の可能性が高いのではないかと指摘された。移植後の自己抗体産生については、赤血球、好中球などを標的とする症例が臨床的に経験されることもあり、免疫再構築過程におけるオリゴクローナルな自己反応性クローンの増殖が原因となる可能性があることが説明された。

血小板数とGCI、TPOの相関について、直線的な関係というより、むしろ対数曲線となるのではないかと、との指摘を受けた。TPOおよびGCIがある閾値を超えて高値、あるいは低値となった場合、その値と血小板数の間に相関は認められない事が示唆され、これについては再度統計的解析を行い、再検討する必要があると考えられた。

血中TPO濃度は主にその受容体であるc-Mplの発現状況によりコントロールされると考えられており、主に骨髄中の巨核球数を反映する。巨核球数、血小板数を反映して肝臓でのトロンボポエチン産生が変化することに関して、その調節機構の詳細がたずねられた。従来から指摘されていたsponge-theoryに対して、骨芽細胞がトロンボポエチンの産生に関与しているという、新たな見解につき指摘があった。

以上のように本研究では、検討すべき課題は残されているものの、移植患者の臨床検体を用い、臨床上有意味な情報を提供した有意義な研究である事が評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 池田 康夫
微生物学・免疫学 小安 重夫 発生・分生生物学 須田 年生
臨床検査医学 村田 満
学力確認担当者:
審査委員長:小安 重夫

試問日:平成18年12月29日