

## 高齢者再生不良性貧血の病態並びに治療 に関する臨床的研究

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

植 田 育 寛

(平成4年12月22日受稿)

**Key words:** 再生不良性貧血, 高齢者貧血, 骨髄異形成症候群

### 緒 言

特発性再生不良性貧血 (再不貧) は汎血球減少と骨髄造血能の低下を主徴とし, 他の原因疾患を認めず, かつ通常の造血剤に反応しない治療抵抗性の貧血と定義されている<sup>1)</sup>.

本症は1888年 Ehrlich<sup>2)</sup> が汎血球減少を呈し, 剖検にて大腿骨骨髄の脂肪化を認めた1症例を報告したのに始まり, 本邦では1935年小宮<sup>3)</sup> によって再不貧と呼称され, 1972年から, 厚生省特定疾患として取り上げられ, その成因, 病態並びに治療に関する研究がなされてきた<sup>4)5)6)</sup>.

厚生省特定疾患研究班の調査によれば, 我が国における再不貧有病者数は1972年度調査で3200~5100人, 1981年度調査では4900~6200人と推定され, 70歳以上の再不貧患者は各々280~450人, 700~790人と推定されている<sup>7)</sup>. すなわち70歳以上の高齢者は2倍近い増加を示したことになり, その背景の一つとして治療成績の向上に伴う生存期間の延長あるいは, 人口構成の高齢化に伴う高齢者再不貧の増加が推測される. また, 70歳以上の再不貧患者の死亡数は1972年度調査<sup>8)</sup> では男性105人, 女性90人, 1981年度調査<sup>9)</sup> では男性174人, 女性170人, 1989年度調査<sup>10)</sup> では男性216人, 女性262人と増加し, 年齢別の比較でも1965年から1985年の20年間に59歳以下の年齢層で減少傾向を示すのに対し, 60から79歳ではやや減少から横這い, 80歳以上では20年間を通じ漸増を示しつつある<sup>11)</sup> ことは高齢者再不貧の病像あるいは管理体系における特異性をより明確にする必要性を示すものであ

ろう. また近年, 高齢者を中心に骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome; MDS) が注目されているが, 本症は末梢血における pancytopenia あるいは bicytopenia と各種血球系統における形態異常を主徴とするもので, ひろくは前白血病状態の中で把握されるものである<sup>12)</sup>. また MDS 骨髄は正形成か過形成とされていたが, 近年低形成型 MDS が注目されつつあり<sup>13)14)</sup>, 高齢化社会の出現をみつつある現在, 「高齢者再不貧」とその類縁疾患としての MDS との関連を明確にすることは血液病学の分野においてのみならず, ひろく老年医学の分野において極めて重要な課題と考えられる.

今回著者は以上の観点にたち, 高齢者再不貧の臨床, 血液学的特異性を明らかにし, ひろく高齢者貧血の臨床的把握に対する一助とせんとした.

### 対象症例並びに検討項目

1972年より1985年までの14年間に岡山大学医学部第2内科に入院あるいは外来治療を受けた再不貧88例並びに関連病院にて入院加療を行った65歳以上の高齢者 MDS 8例を対象とした. 再不貧の診断は厚生省特定疾患調査研究班の作成による再不貧の診断基準<sup>1)</sup> を用い, MDS の診断は French-American-British (FAB) 分類<sup>12)</sup> によった.

対象とした再不貧の性別は男性49例, 女性39例, 年齢構成は9~77歳 (中央値45歳) に分布し, これら症例を初診時年齢別に, A群 (5~24歳), B群 (25~44歳), C群 (45~64歳), D群

(65歳～)に分類し、各群の重症度、治療成績、合併症、直接死因、生存期間、血液学的特徴について比較検討した。尚、各群の症例数は19例、24例、29例、16例であった(図1)。また対象とした高齢者MDSは8例で性別は男性6例、女性2例、年齢構成は66～88歳(中央値77歳)に分布し、病型は Refractory anemia (RA) 3例、RA with ringed sideroblast (RARS) 1例、RA with excess of blasts (RAEB) 4例であった。

## 成 績

### 1. 高齢者再不貧の検討

#### 1) 重症度の検討

A, B, C, D群の重症度を堀田ら<sup>15)</sup>のt-scoreによる重症度判定基準(表1)を用い、比較検討した。その結果は表2に示す如くで、重症例はA群21.1%, B群8.3%, C群24.1%, D群43.8%

表1 再不貧の重症度判定基準<sup>15)</sup>

指標項目	区 分	配 点
網状赤血球数	$\geq 1 \times 10^4 / \mu\text{l}$	1
好中球数	$\geq 500 / \mu\text{l}$	1
血小板数	$\geq 3 \times 10^4 / \mu\text{l}$	0.5
骨髓造血細胞比率	$\geq 30\%$	1.5
合計点 (t-score)	0～2: 重症, 2.5～3.5: 中等症, 4: 軽症	

%とD群すなわち高齢者群に重症例の多い傾向が認められた。また、A+B+C群とD群の比較では前者で軽症20.8%, 中等症61.1%, 重症18.1%, 後者では各々18.7%, 37.5%, 43.8%と、D群で重症例の頻度が高率であった。

#### 2) 治療効果の検討

三輪ら<sup>16)</sup>の治療効果判定基準(表3)に従い、副腎皮質ホルモン剤、副腎皮質ホルモン剤+ACTHあるいは蛋白同化ステロイド剤の治療効果を一括し検討した。その結果は表4に示す如くで、まず、寛解率(Grade II+III)はA群26.3%, B群41.7%, C群37.9%, D群25.0%とA群、D群に低い傾向が認められたが、有効率(Grade I+II+III)はA群57.9%, B群54.2%, C群48.3%, D群43.8%と高齢者群に低い傾向であった。またA+B+C群とD群の寛解率は各々36.1%, 25.0%, 有効率は52.8%, 43.8%とD群に低い傾向であった。つぎに副腎皮質

表3 治療効果判定基準<sup>16)</sup>

Grade 0	: 全く無効
Grade I	: 若干の効果あるも汎血球減少を呈し、輸血を要しない
Grade II	: 部分寛解, 少なくとも赤血球, 白血球, 血小板のいずれか1系統以上が正常範囲に回復
Grade III	: 完全寛解, 赤血球, 白血球, 血小板のいずれも正常範囲内に回復

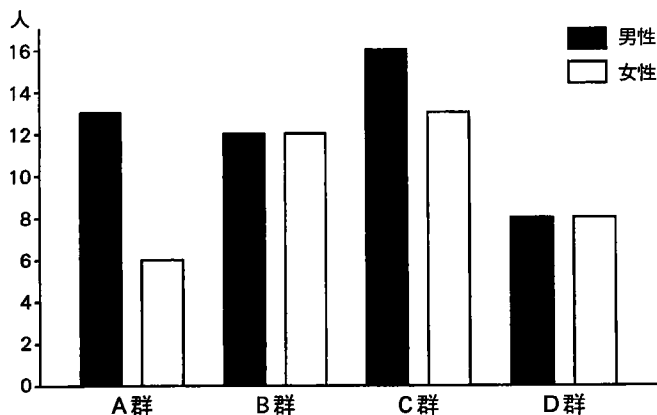


図1 再生不良性貧血88例の性別並びに年齢構成

A群: 5～24歳, B群: 25～44歳, C群: 45～64歳, D群: 65歳～

表2 重症度の年齢層別検討

年齢層 重症度	A 群	B 群	C 群	D 群	計
軽 症	2 (10.5%)	9 (37.5%)	4 (13.8%)	3 (18.7%)	18
		15 (20.8%)			
中等症	13 (68.4%)	13 (54.2%)	18 (62.1%)	6 (37.5%)	50
		44 (61.1%)			
重 症	4 (21.1%)	2 ( 8.3%)	7 (24.1%)	7 (43.8%)	20
		13 (18.1%)			
計	19	24	29	16	88
		72			

A群：5～24歳，B群：25～44歳，C群：45～64歳，D群：65歳～

表4 治療効果\*の年齢層別検討

年齢層 Grade 治療効果	A 群	B 群	C 群	D 群
0	8	11	15	9
		34		
I	6	3	3	3
		12		
II	3	8	8	3
		19		
III	2	2	3	1
		7		
II + III	5 (26.3%)	10 (41.7%)	11 (37.9%)	4 (25.0%)
		26 (36.1%)		
I + II + III	11 (57.9%)	13 (54.2%)	14 (48.3%)	7 (43.8%)
		38 (52.8%)		

A群：5～24歳，B群：25～44歳，C群：45～64歳，D群：65歳～

\*副腎皮質ホルモン剤，副腎皮質ホルモン剤+ACTH あるいは蛋白同化ステロイド剤を一括した治療効果

ホルモン剤療法，副腎皮質ホルモン剤+ACTH併用療法，蛋白同化ステロイド剤療法の各療法を変更することなく，3ヶ月以上継続し得た症例について治療法別効果を比較検討した。その効果は表5，6に示す如くで，副腎皮質ホルモン剤/副腎皮質ホルモン剤+ACTH併用による

寛解率，有効率はA群15.4%，46.2%，B群40.0%，80.0%，C群50.0%，70.0%，D群50.0%，50.0%とB群，C群に高い傾向にあった。また，Oxymetholone，Methenolone，Mepitiostane，Fluoxymesterone等の蛋白同化ステロイド剤の年齢層別臨床効果は表6に示す如くで，A群に

表5 副腎皮質ホルモン剤/副腎皮質ホルモン剤+ACTH療法\*の年齢層別臨床効果

年齢層 Grade 治療効果	A 群	B 群	C 群	D 群
0	7	1	3	2
		11		
I	4	2	2	0
		8		
II	0	2	2	1
		4		
III	2	0	3	1
		5		
II+III	2 (15.4%)	2 (40.0%)	5 (50.0%)	2 (50.0%)
		9 (32.1%)		
I+II+III	6 (46.2%)	4 (80.0%)	7 (70.0%)	2 (50.0%)
		17 (60.7%)		

A群：5～24歳，B群：25～44歳，C群：45～64歳，D群：65歳～

\* 3ヶ月以上継続

表6 蛋白同化ステロイド剤\*の年齢層別臨床効果

年齢層 Grade 治療効果	A 群	B 群	C 群	D 群
0	8	8	3	5
		19		
I	5	8	2	0
		15		
II	4	6	5	3
		15		
III	0	1	1	0
		2		
II+III	4 (23.5%)	7 (30.4%)	6 (54.5%)	3 (37.5%)
		17 (33.3%)		
I+II+III	9 (52.9%)	15 (65.2%)	8 (72.7%)	3 (37.5%)
		32 (62.7%)		

A群：5～24歳，B群：25～44歳，C群：45～64歳，D群：65歳～

\* 3ヶ月以上継続

表7 合併症（肝障害、感染症、糖尿病）の年齢層別検討

	A 群	B 群	C 群	D 群
症 例 数	19	24	29	16
肝障害	GOT>40 IU/ℓ	14 (73.7%)	18 (75.0%)	9 (56.3%)
			21 (72.4%)	
		53 (73.6%)		
GPT>40 IU/ℓ		16 (84.2%)	18 (75.0%)	12 (75.0%)
			23 (79.3%)	
		57 (79.2%)		
感 染 症		9 (47.4%)	10 (41.7%)	13 (81.3%)
			18 (62.1%)	
		37 (51.4%)		
糖 尿 病		2 (10.5%)	3 (12.5%)	5 (31.3%)
			6 (20.7%)	
		11 (15.3%)		

A群：5～24歳，B群：25～44歳，C群：45～64歳，D群：65歳～

表8 死亡者数並びに直接死因の年齢層別検討

年 齢 層	A 群	B 群	C 群	D 群
症 例 数	19	24	29	16
死亡者数	5 (26.3%)	3 (12.5%)	13 (44.8%)	7 (43.8%)
		21 (29.2%)		
出 血	1 (20.0%)	1 (33.3%)	8 (61.5%)	4 (57.1%)
		10 (47.6%)		
死 因	2 (40.0%)	1 (33.3%)	3 (23.1%)	2 (28.6%)
		6 (28.6%)		
その他	2 (40.0%)	1 (33.3%)	2 (15.4%)	1 (14.3%)
		5 (23.8%)		

A群：5～24歳，B群：25～44歳，C群：45～64歳，D群：65歳～

おける寛解率，有効率は各々23.5%，52.9%，B群では30.4%，65.2%，C群では54.5%，72.7%，D群では37.5%，37.5%とD群で有効率の低い傾向であった。また，寛解率，有効率をA+B+C群とD群でみると，A+B+C群は各々33.3%，62.7%，D群では37.5%，37.5%とD群で有効率の低い傾向が認められた。

### 3) 合併症の検討

臨床経過中の合併症を肝障害，感染症，糖尿病につき検討した。その結果は表7に示す如くで，肝障害については特に各群に差は認められ

なかったが，感染症合併がA群47.4%，B群41.7%，C群62.1%，D群81.3%とD群に高率に認められた。糖尿病合併はA群10.5%，B群12.5%，C群20.7%，D群31.3%とD群に高率に認められた。

### 4) 死亡者数並びに直接死因の検討

A，B，C，D群における死亡者数並びに直接死因は表8に示す如くで，まず死亡者数の比率についてみると，A+B+C群とD群の比較では，前者で29.2%，後者では43.8%と高齢者群に高率であった。また，直接死因の検討では，

出血によるものはA+B+C群47.6%, D群57.1%, 感染症によるものはA+B+C群28.6%, D群28.6%で加齢とともに出血特に脳出血によるものが多い傾向にあった。

#### 5) 生存期間の検討

再不貧88例の初診時よりの生存期間を検討した。その結果は図2に示す如くで50%生存期間はC群2年2ヶ月, D群2年4ヶ月で, A, B群では50%以上の症例が生存中である。また各群における6ヶ月, 1年, 2年, 3年生存率はA群89.5%, 89.5%, 83.9%, 66.1%, B群84.9%, 84.9%, 84.9%, 84.9%, C群63.3%, 54.2%, 54.2%, 49.3%, D群74.5%, 67.0%, 57.5%, 47.8%と生存率は高齢者群に低率であった。

#### 6) 血液学的所見の検討

##### (1) 末梢血液所見の検討

初診時血液学的所見は図3に示す如くで, まず, 末梢血液所見についてみると, 赤血球数, Hb値はD群で低値を示し, A群, B群に対し有意差の低下が認められた ( $p < 0.05$ )。また網状赤血球数はC群とD群に低値で, 各々A群, B群に対し有意差の低下を示した ( $p < 0.05$ )。つぎに白血球数, 好中球数, 単球数について検討したが, D群で他群に比し低い傾向にあった。

##### (2) 骨髓所見の検討

初診時骨髓所見について検討したが, その結果は図4に示す如くで, 有核細胞数 (NCC) はC群, D群に低値であり, D群ではA群, B群に対し有意の低下が認められた ( $p < 0.05$ )。また赤芽球系百分率, 顆粒球系百分率について検討したが, とともにD群に低値で, 赤芽球系百分率はA群に対し, 顆粒球系百分率はB群, C群に対し有意に低値であった ( $p < 0.05$ )。またリンパ球系百分率についても検討を加えたが, その比率はC群, D群に高く, 特にD群ではA群, B群に比し, 有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。

##### (3) 非定型的因子の出現率の検討

再不貧の非定型的因子<sup>17)</sup> [A. 末梢血: ①網状赤血球増多 ( $\geq 20\%$ ) ②好塩基球増多 ( $\geq 2\%$ ) ③好酸球増多 ( $\geq 6\%$ ) ④単球増多 ( $\geq 11\%$ ) ⑤赤芽球出現⑥顆粒球系幼若細胞出現, B. 骨髓: ①赤芽球系細胞増多 ( $\geq 50\%$ ) ②骨髓芽球軽度増多 ( $\geq 3\%$ ) ③顆粒球系左方推移ないし成熟抑制 (Promy  $\geq 12\%$ )]につき, その出現率を年齢層別に検討した。その結果は表9に示す如くで, 末梢血での非定型的因子はA, B, C, D群で特に一定の傾向は認められなかった。

2. 高齢者 MDS における血液学的所見の検討  
高齢者 MDS 8例と高齢者再不貧16例の比較

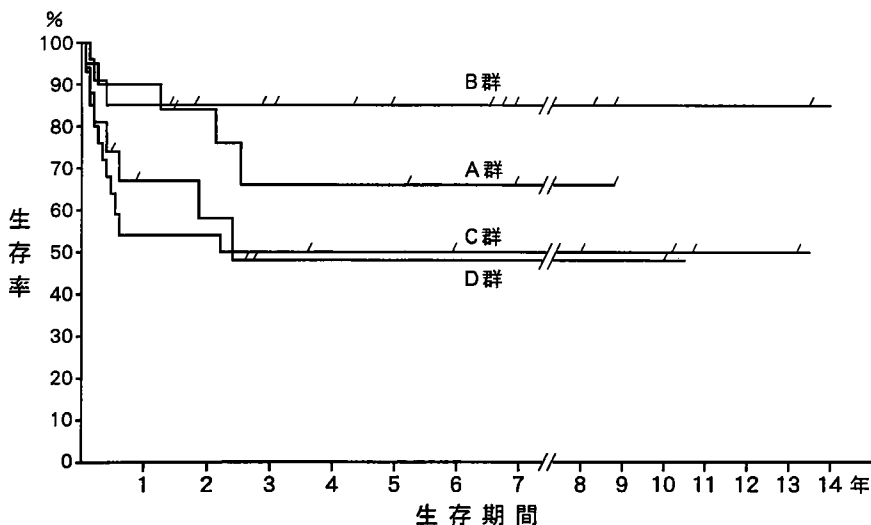


図2 再生不良性貧血88例の生存期間

A群: 5~24歳, B群: 25~44歳, C群: 45~64歳, D群: 65歳~

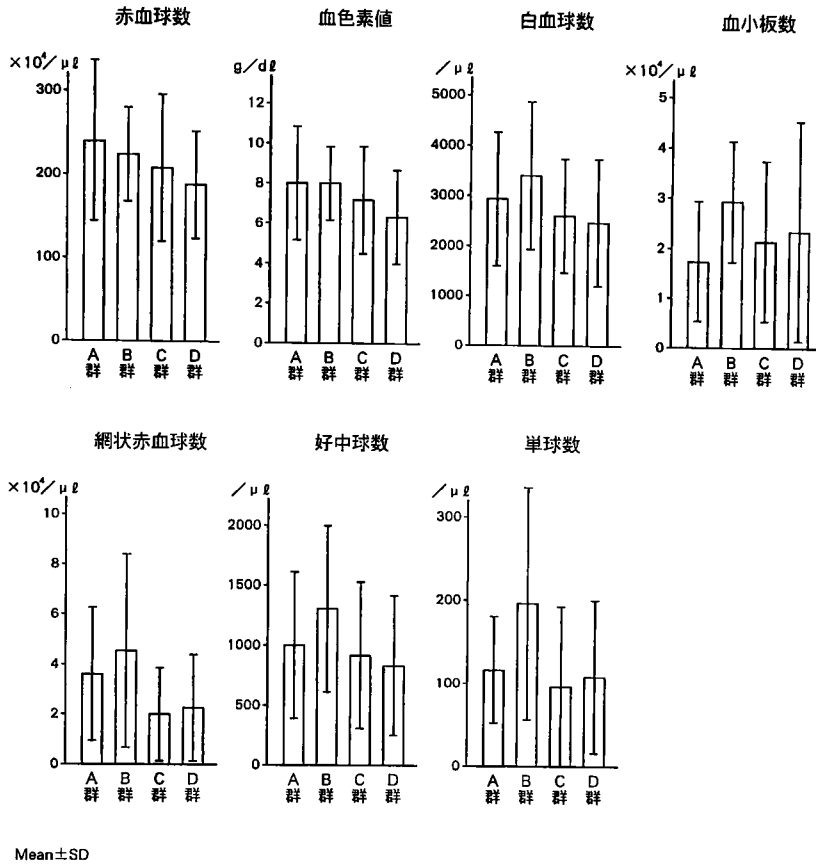


図3 初診時血液学的所見の年齢層別検討 — 末梢血液所見 —

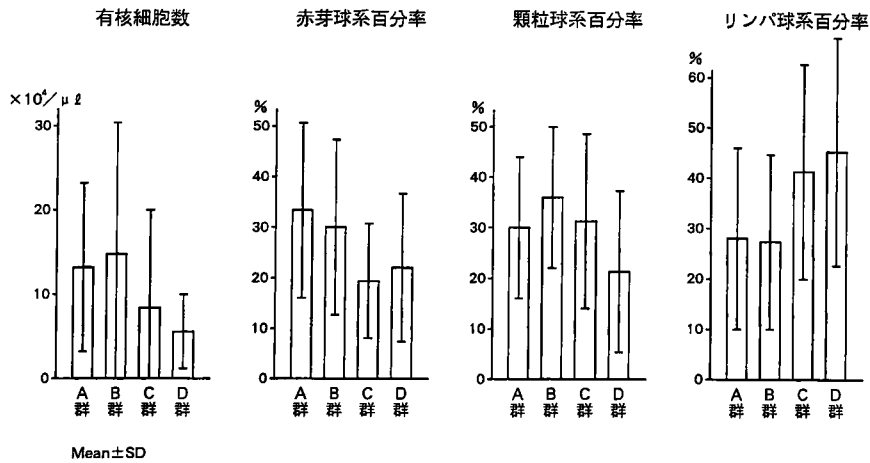


図4 初診時血液学的所見の年齢層別検討 — 骨髓所見 —

表9 再生不良性貧血例の非定型的因子出現率

末梢血				
	A 群	B 群	C 群	D 群
1. 網状赤血球增多 (≥20%)	9/19 (47.4%)	9/24 (37.5%)	6/29 (20.7%)	2/16 (12.5%)
2. 好塩基球增多 (≥2%)	2/19 (10.5%)	2/24 (8.3%)	2/29 (6.9%)	0
3. 好酸球增多 (≥6%)	0	0	1/29 (3.4%)	0
4. 単球增多 (≥11%)	0	0	3/29 (10.3%)	1/16 (6.3%)
5. 赤芽球出現	1/19 (5.3%)	2/24 (8.3%)	4/29 (13.8%)	0
6. 顆粒球系幼若細胞出現	0	1/24 (4.2%)	2/29 (6.9%)	1/16 (6.3%)

骨 髄				
	A 群	B 群	C 群	D 群
1. 赤芽球系細胞增多 (≥50%)	1/19 (5.3%)	2/24 (8.3%)	0	1/16 (6.3%)
2. 骨髄芽球軽度增多 (≥3%)	0	1/24 (4.2%)	0	0
3. 顆粒球系左方推移ないし成熟抑制 (Promy≥12%)	3/19 (15.8%)	3/24 (12.5%)	3/29 (10.3%)	0

	A 群	B 群	C 群	D 群
骨髄で非定型的因子が一因子以上出現した症例	4/19 (21.1%)	6/24 (25.0%)	3/29 (10.3%)	1/16 (6.3%)

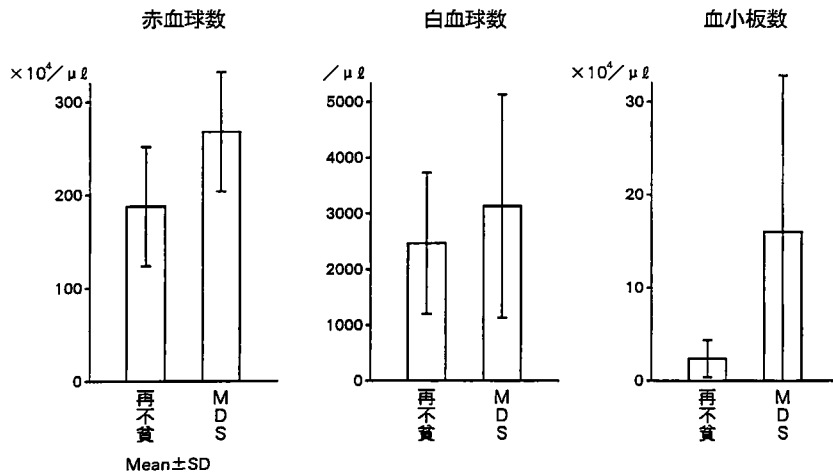


図5 高齢者再生不貧と高齢者 MDS の検討 — 末梢血液所見 —

検討を行った。

1) 末梢血液所見の検討

初診時血液学的所見は図5に示す如くで、まず、末梢血液所見についてみると、赤血球数は再生不貧群で MDS 群に比し、有意の低下が認められた ( $p < 0.01$ )。白血球数は MDS 群と再生不貧群の間に有意差を認めなかった。血小板数は

再生不貧群で MDS 群に対し、有意の低下が認められた ( $p < 0.01$ )。

2) 骨髄所見の検討

初診時骨髄所見について検討したが、その結果は図6に示す如くで、赤芽球系百分率、顆粒球系百分率は MDS 群に高値で、再生不貧群との間に有意差が認められた (赤芽球系;  $p < 0.05$ ,



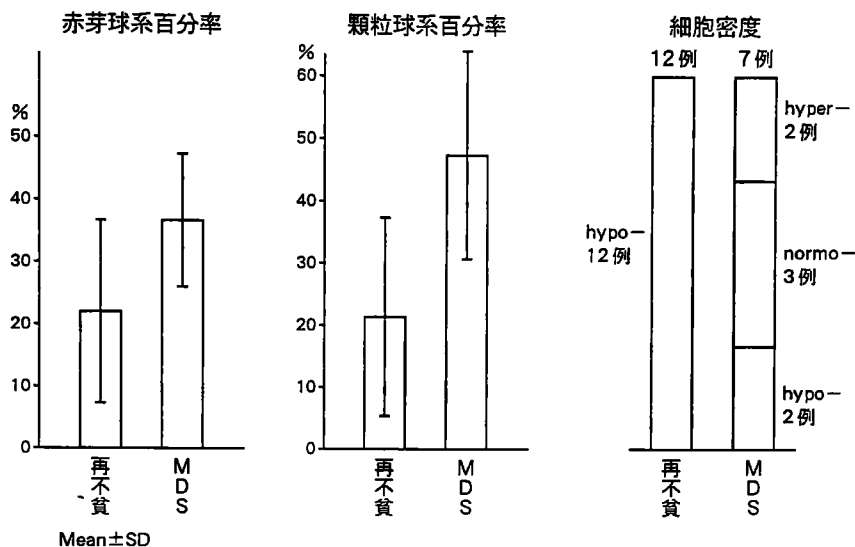


図6 高齢者再生不良と高齢者 MDS の検討 — 骨髓所見 —

顆粒球系； $p < 0.01$ ).

3) 骨髓細胞密度の検討

初診時骨髓細胞密度について検討した。再生不良群では16例中12例に骨髓生検が行われ、全例 hypocellular であった。MDS 群では8例中7例で clot section あるいは骨髓生検が行われ、7例中 hypercellular が2例、normocellular が3例、hypocellular が2例であった。

考 察

人口構成の高齢化が高齢者層における疾患構成の再構成と同時に、その宿主特異性を考慮した至適治療体系の確立を要求するに至っていることは言うまでもない。老化はその生理的変化とし、各種実質臓器の解剖学的萎縮と機能的変調を特徴とするが、さらに過去の侵襲による組織修復と何らかの潜在疾患が集約した老年者では、その影響は造血組織とその機能に対しても例外でなく、高齢者血液疾患の特異性とそれに立脚した治療法の確立が要求されよう。これまで高齢者血液疾患に対する検討は老人性貧血、多発性骨髓腫、慢性骨髓増殖性疾患、MDS など高齢者に比較的多く認められる疾患を対象とした、すなわち加齢に一義的意義を置き、その病因を検討せんとするものと、全年齢層を通じて

認められるものの加齢の影響がその病像を修飾する、すなわち加齢の二義的意義を明確にすると同時に、それに立脚し、非高齢者と異なった治療法の確立を求めんとしたものと二方向に大別される。当然、両者とも高齢化社会において検討されてゆくべき問題であり、老年医学、血液学、腫瘍学との関連において明確にされてゆくものと考えられる。

さて、再生不良は末梢血における汎血球減少と骨髓低形成を主徴とするもので、わが国においては1979年以降その頻度は減少しつつある。しかし再生不良死亡率の年齢階層別調査では1965年から1985年の間に59歳以下では減少傾向にあるものの、60～79歳では一時減少を示したものの横這い状態を、さらに80歳以上では過去20年間を通じ増加傾向を示しており、高齢化社会とともに疾患分布が高齢者に偏移した代表的な疾患と言えよう。すでに述べた如く高齢者では造血機能の生理的変化を一つの要因とした老人性貧血があるが、再生不良の高齢者層への偏移は広く高齢者貧血の鑑別において新たな問題を提起するものであろう。また、高齢者に比較的特徴的とされる MDS はその定義から骨髓の正形成あるいは過形成を原則とするが、近年、骨髓低形成を伴う MDS が報告され、高齢者における汎

血球減少と骨髓低形成の病態解析は再不貧とMDSとの鑑別といった点においても一つの問題を提起するものと考えられる。すなわち高齢者再不貧の臨床的特異性を明確にすることは高齢化社会の出現に際し、血液学、老年医学において早急に要求されるものと考えられるが、これまでこの点についての体系的な報告は見られず、また、MDSあるいは前白血病状態との関連において血液学的非定型的因子を検討した報告はない。今回著者は、以上の観点にたち高齢者再不貧の特徴を重症度、治療効果、合併症、生存期間、血液所見から検討すると同時に、非定型的血液所見の出現頻度についても検討したわけであるが、まず、重症度については高齢者群に重症例が多く、このことは末梢血液所見において赤血球数、網状赤血球数、白血球数が低値で、骨髓においてもNCC低値、リンパ球増多が高度であった点からも推定され、一つには加齢に伴う造血機能の低下が加味されたものと考えられる。

これまで高齢者の造血能については幹細胞レベルから検討されているが、まず未分化なCFU-Sについてみると、大腿骨骨髓細胞当たりのCFU-Sは老年マウスで減少しているとの報告がみられる<sup>18)19)</sup>。鈴木<sup>20)</sup>は正常健康人におけるCFU-E、CFU-GMを老年ならびに若年者で比較検討し、CFU-Eは老年者で有意に減少しているもののCFU-GMについては両者間に差を認めず、CSFに対するCFU-GMの反応性が老年者では低下傾向にあったとしている。また、Lipschitz<sup>21)</sup>らはCFU-GMは老年者で明らかに減少するとし、森<sup>22)</sup>は老年者におけるCFU-Eを検討した結果、60歳代で壮年者と差がなく、70歳代になるとバラツキが大きく個人差が存在するが、80歳、90歳代では有意の減少を認めること、さらにErythropoietin (EPO) に対する反応性に低下傾向の認められることを報告している。また、Lipschitz<sup>21)</sup>らは老年者でBFU-Eの減少は認めておらず、加齢の造血幹細胞に及ぼす影響は、CFU-Sより分化した段階での幹細胞、なかでもCFU-Eにより強く反映され、前述した末梢血液所見として表現されるものと解釈される。さらに、鈴木<sup>23)</sup>はcyclophosphamide投与前後の

CFU-GMを老年マウス、若年マウスで比較し、投与後回復過程にあるCFU-GMの値が老年マウスでは有意に低下することを認めており、EPO、CSFに対するCFU-E、CFU-GMの反応性の低下傾向と併せ考え、造血幹細胞予備能の全般的低下が老年者で存在することが推測される。一方造血因子についてみると、EPOは老年者で産生能が低下している<sup>24)</sup>という報告と、老若間に全く差を認めない<sup>25)</sup>という報告があるが、老年者では血色素量の低下に対するEPO活性の上昇が若年者に比し低く<sup>24)</sup>、老年者における組織酸素需要度の低下、EPOの主たる産生場所である腎臓の退行性変化、男性では男性ホルモンの血中レベルの低下などでEPOの産生能の低下が推定される。また、CSFについても老年者、特に慢性感染症合併例ではその反応性が低下していることが報告され<sup>26)</sup>、教室の長田ら<sup>27)</sup>は高齢者におけるCSF活性が高齢者に比し低下していることを認め報告しているが、このような幹細胞レベルあるいは造血因子レベルでの加齢の影響が高齢者再不貧の血液所見をさらに特異的なものにしてしているものと考えられる。

つぎに治療効果を年齢別に検討したが、非高齢者に比し高齢者群で有効率は低率であった。すでに広田ら<sup>28)</sup>は、高齢者では男女何れも壮年層より有効率が低く、年齢別効果は10~40歳が壮年、高齢者より効果が大きかったと報告しており、今回の著者の検討でも同じ傾向であった。また主要薬剤別に検討したが、副腎皮質ホルモン剤/副腎皮質ホルモン剤+ACTH併用療法、蛋白同化ステロイド剤とも高齢者群に低率であった。広田ら<sup>29)</sup>はOxymetholone、Methenoloneの効果年齢別に検討し、15歳未満、15~49歳、50歳以上群の寛解率は3ヶ月で各々38.5%、40.0%、26.3%、6ヶ月では55.0%、31.0%、29.0%であったとしており、今後、高齢者再不貧に対する治療薬剤の選択が一つの課題とされよう。

また臨床経過中の合併症について検討したが、肝障害は70~80%代に比較的高率に認められ、糖尿病についても高齢者群に頻度が高く、加齢による耐糖能の低下が推測された。また感染症合併が高齢者群に高率に認められたが、一般に高齢者では細胞性免疫能の低下<sup>30)31)32)</sup>、抗体産生

能の低下<sup>33)</sup>, 食食細胞機能の低下<sup>34)</sup>などが報告されており, これら宿主防御機能全般の低下が易感染性の背景因子として関与しているものと考えられる。

死亡者数の比率は高齢者群に高率であり, 特に出血によるものが多くみられた。再不貧割検例における死因の年代的変貌について検討した菊池ら<sup>35)</sup>によれば全体として以前は出血死が多かったが, 1972年以降, 感染症による死亡が増加している。ただ今回の検討から高齢者では出血, 脳出血が多かったことは高齢者全般に共通した血管障害が加味されたものとも考えられ, その臨床管理においては高齢者としての全般的把握に立った臨床管理を要求するものと考えられる。

つぎに血液学的特異性について末梢血液所見, 骨髄所見, 非定型的因子の出現率につき検討したが, まず, 初診時血液学的所見の検討では高齢者群で赤血球数, Hb 値が低値を示し, 網状赤血球数も C 群, D 群と高齢者層になるに従い, 低値であった。また白血球数も高齢者群に低く, 好中球数, 単球数も低値であった。ただ血小板数については加齢の影響はうかがわれなかった。また骨髄所見についてみると高齢者群により低形成のものが多くみられ, 赤芽球系百分率, 顆粒球系百分率はともに低値で, 逆にリンパ球系百分率は高値であった。骨髄低形成が高齢者でより強く認められたことについては加齢に伴う骨髄脂肪組織の増大が影響しているものとも考えられる<sup>36)37)</sup>。また骨髄所見は予後と密接に関連する因子とされ, 低形成骨髄では予後不良とされている<sup>15)</sup>が, 今回の検討でも高齢者では予後が不良であり, 治療への反応性を含め, 加齢による骨髄造血髄の変化は高齢者再不貧の特異性の背景となっているものと考えられる。また再不貧では白血病への移行が時に問題とされ, 高橋<sup>17)</sup>はこれらの症例, すなわち再不貧様前白血病状態例は非定型的再不貧に位置し, すでにその時点で白血病的機序が内在するとしているが, 加齢と再不貧非定型的因子の関係は前白血病を含め, 興味ある問題を提起するものと考えられる。今回著者はこの点についても検討を加えたが, 特に加齢による差は認められず, 非定型的

因子の出現を伴う再不貧様前白血病状態は病因論的にも再不貧と別の位置づけをすることによって前白血病状態, 非定型白血病, 低形成型 MDS を含めたより詳細な病態解析を必要とするものと考えられる。

また再不貧と他の汎血球減少を示す疾患, 特に MDS との鑑別が時に困難となる。基本的疾患概念としては再不貧は造血の量的減少で低形成, MDS は造血臓器の量的減少を伴わずに一般に正ないし過形成で, 血球の分化成熟障害による血球減少が本態とされているが<sup>38)</sup>, 問題を複雑化したのは MDS の一部に骨髄低形成が見られたり, あるいは非定型的再不貧で異形成的血球形態が見られたり, 骨髄細胞密度が低下していない時である。その鑑別には血球形態異常が重要であることは言うまでもないが, 高齢者再不貧と高齢者 MDS の比較では再不貧で赤血球数, 血小板数が有意差の低下を示し, 白血球数では有意差を認めなかった。川上ら<sup>39)</sup>も高齢者 MDS と高齢者再不貧の比較で Hb 値や白血球数, 網状赤血球数に差を認めず, 血小板数が再不貧群で有意に低値 ( $p < 0.05$ ) を示したとしており, 高齢者におけるより強い血球減少, 特に血小板減少は再不貧を推定させる一つの指標となるのではないかと考えられる。また骨髄所見の検討では MDS で赤芽球系, 或いは顆粒球系細胞の百分率が高値であったが, このことは MDS における無効造血に起因するものと思われる。

つぎに生存期間について検討したが, 高齢者群に短い傾向がうかがわれた。広田ら<sup>40)</sup>はアンドロジェン療法患者の長期 Follow up で治療開始時60歳以上の生存曲線は20~39歳の生存曲線と比べ, 有意に低い ( $p < 0.01$ ) と報告している。また山岸ら<sup>41)</sup>は再不貧の予後因子について検討した結果, 網状赤血球数が予後と関係していたと報告しているが, 今回の症例でも初診時網状赤血球数は高齢者群に低く, 高齢者の宿主予備能の低下が生存期間に反映しているものと考えられる。

## 結 論

高齢者社会の出現に際し, 高齢者再不貧の臨床, 血液学的特異性を明らかにすべく1972年よ

り1985年までの14年間に岡山大学医学部第2内科に入院あるいは外来治療を受けた再不貧88例並びに関連病院にて入院加療を行った高齢者MDS 8例を検討した結果、以下の成績を得た。

1. 高齢者再不貧では重症例が多く、治療に対し、難反応性を示す傾向にあった。
2. 高齢者再不貧では臨床経過中感染症及び糖尿病の合併頻度が高い傾向にあった。
3. 高齢者再不貧では死亡者数の比率が高く、特に出血によるものが高率に見られ、高齢者の血管障害としての臨床管理が要求される。
4. 高齢者再不貧では初診時赤血球数、Hb値、網状赤血球数、好中球数、単球数、骨髄有核細胞数、骨髄造血細胞比率がより低値を示し、臨床経過中の易感染性あるいは治療に対する難反応性の背景因子となっているものと考えられた。
5. 高齢者再不貧では非定型的血液所見を示す症例は非高齢者と特に差はなく、非定型的因子の出現を伴う再不貧様前白血球状態は病因

論的には再不貧と別の位置づけをすることによって前白血球状態、非定型白血病、低形成型MDSを含めたより詳細な病態解析が必要と考えられた。

6. 高齢者再不貧と高齢者MDSの比較では、赤血球数、血小板数が再不貧群で有意の低下を示し、より強い血球減少、特に血小板減少は再不貧とMDSの鑑別に際し、一つの指標となるのではないかと考えられた。
7. 高齢者再不貧の生存期間は非高齢者に比し短い傾向がうかがわれ、予後因子である網状赤血球数が低く、高齢者の宿主予備能の低下が生存期間に反映しているものと考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師木村郁郎教授並びに御指導いただいた高橋功講師に深甚なる謝意を表します。

本論文の要旨は第25回日本老年医学会総会、仙台にて発表した。

## 文 献

- 1) 高久史磨：再生不良性貧血の診断基準に関して：昭和48年度業績集 再生不良性貧血II, 再生不良性貧血の成因と治療, 予防に関する研究班 (1974) pp 205—211.
- 2) Ehrlich P: Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. Charite-Ann (1888) 13, 300—309.
- 3) 小宮悦造：血液疾患の診断及び治療。日内誌 (1935) 23, 143—310.
- 4) 班長 日比野進 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 再生不良性貧血 I. (1973) pp 1—191.
- 5) 班長 日比野進 再生不良性貧血の成因と治療, 予防に関する研究班：昭和48年度業績集 再生不良性貧血 II. (1974) pp 1—402.
- 6) 班長 日比野進 再生不良性貧血の成因と治療, 予防に関する研究班：昭和49年度業績集 再生不良性貧血 III. (1975) pp 1—494.
- 7) 青木国雄, 浜島信之, 佐々木信一郎, 高久史磨：全国疫学調査結果よりみた過去10年間における疫学像と予後の変化：昭和58年度研究報告書, 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 (1984) pp 109—115.
- 8) 厚生省大臣官房統計調査部編：第1表死亡者数, 性・年齢 (5歳階級)・死因 (基本分類) 別, 昭和47年人口動態統計下巻 (1973) 118—119.
- 9) 厚生省大臣官房統計情報部編：第1表—1死亡数, 性・年齢 (5歳階級)・死因 (三桁基本分類) 別, 昭和56年人口動態統計下巻 (1982) 112—113.
- 10) 厚生省大臣官房統計情報部編：第1表—1死亡数, 性・年齢 (5歳階級)・死因 (三桁基本分類) 別, 平成元年人口動態統計下巻 (1990) 112—113.
- 11) 青木国雄, 浜島信之：再生不良性貧血の疫学, 血液・腫瘍科 (1991) 22, 58—66.

- 12) Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR and Sultan C :  
Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Brit J Haematol* (1982) **51**, 189—199.
- 13) Frish B and Bartl R : Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes. *Scand J Haematol* (1986) Suppl **45**, 21—37.
- 14) 仲田浩之, 高橋 功, 竹内 誠, 長田 建, 関藤典子, 林 直樹, 青山重夫, 稲垣登稔, 西村正隆, 大本英次郎, 依光聖一, 木村郁郎, 真田 浩, 喜多島康一 : Myelodysplasia with hypoplastic marrow の検討. *臨床血液* (1987) **28**, 205—212.
- 15) 堀田知光, 平林憲之, 内海 真, 滝田資也, 山田英雄 : 再生不良性貧血の重症度と予後の再検討. *臨床血液* (1978) **19**, 1634—1640.
- 16) Shinohara K, Matsumoto N, Tajiri M, Nakashima K, Ariyoshi K, Miwa S and Miyaji T :  
Oxymetholone treatment in aplastic anemia. *Acta Haematol Jpn* (1974) **37**, 255—265.
- 17) 高橋 功 : 前白血病状態に関する臨床的研究, 第二編 再生不良性貧血様前白血病状態と特発性再生不良性貧血との関連. *岡山医誌* (1975) **87**, 33—50.
- 18) Chen MG : Age-related changes in hematopoietic stem cell populations of a long-lived hybrid mouse. *J Cell Physiol* (1971) **78**, 225—232.
- 19) Vacek A, Bartonickova A and Tkadlecek L : Age dependence of the number of the stem cells in haemopoietic tissues of rats. *Cell Tissue Kinet* (1976) **9**, 1—8.
- 20) 鈴木千里 : 高齡者における血液幹細胞の研究. *東京医科大学誌* (1981) **39**, 871—881.
- 21) Lipschitz DA, Udupa KB, Milton KY and Thompson CO : Effect of age on hematopoiesis in man. *Blood* (1984) **63**, 502—509.
- 22) 森真由美 : 造血幹細胞からみた老年者の貧血とその対策. *日老医誌* (1982) **19**, 245—248.
- 23) 鈴木千里 : 造血幹細胞からみた老年者の貧血とその対策. *日老医誌* (1982) **19**, 249—250.
- 24) 白倉卓夫, 田中英雄, 武田敏雄, 村井善郎 : 老年者の hemoglobin 濃度と血中 erythropoietin 活性値. *医学のあゆみ* (1975) **93**, 316—317.
- 25) Mori M, Marui Y, Hirai M, Kawakami M, Saito T, Takanashi N, Urabe A and Takaku F : Serum erythropoietin titers in the aged. *Mech Age Devel* (1988) **46**, 105—109.
- 26) Earney WW, Earney AJ and Graham JD : Effect of aging on granulopoietic activity. *J Am Geriatr Soc* (1975) **23**, 175—179.
- 27) 長田 建, 竹内 誠, 青山重男, 高橋 功, 木村郁郎 : 高齡者における末梢単核球 CSF 活性の検討. 第30回日本老年医学会 (1988).
- 28) 広田 豊, 藤岡成徳, 与那原良夫, 児玉順三, 中山志郎, 瀬崎達雄 : 国立病院再不貧共同研究班集計成績, 治療 (retrospective study) の臨床統計的検討 ; 昭和49年度業績集 再生不良性貧血Ⅲ, 再生不良性貧血の成因と治療, 予防に関する研究班 (1975) pp 471—477.
- 29) 広田 豊 : 治療検討計画 (Prospective study) による蛋白同化ホルモン, 男性ホルモンの再生不良性貧血に対する治療成績 (第2報) ; 昭和50年度業績集 再生不良性貧血Ⅳ, 再生不良性貧血の成因と治療, 予防に関する研究班 (1976) pp 475—490.
- 30) Mackay IR, Whittingham SF and Mathews JD : The immunoepidemiology of aging. *Immunology and Aging* (1977) 35—49.
- 31) Makinodan T, James SJ, Inamizu T and Chang MP : Immunologic basis for susceptibility to infection in the aged. *Gerontology* (1984) **30**, 279—289.
- 32) Effors RB and Walford RL : Diminished T-cell response to influenza virus in aged mice. *Immunology* (1983) **49**, 387—392.

- 33) Ford PM : The immunology of aging. Clin Rheum Dis (1986) 12, 1-10.
- 34) Inamizu T, Chang MP and Makinodan T : Decline in interleukin(IL)-1 production with age. Gerontologist (1983) 23, 249.
- 35) 菊池昌弘, 岡村秀樹, 竹下盛年, 田淵正延 : 再生不良性貧血剖検例における死因の年代的変貌 ; 昭和57年度研究報告書, 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 (1983) pp 49-51.
- 36) 高久史麿 : 老年者再生不良性貧血. Geriat Med (1984) 22, 487-491.
- 37) 桜田恵右, 宮崎 保, 洞田克己, 高橋香織 : 再生不良性貧血. 老人科診療 (1984) 5, 28-33.
- 38) 柴田 昭, 鳥羽 健 : 再生不良性貧血. 臨床と研究 (1990) 67, 25-31.
- 39) 川上睦美, 堤 久, 平井真希子, 熊川泰郎, 倉口寛一, 黒沢普一郎, 村井善郎, 森真由美 : 老年者の MDS. 臨床血液 (1990) 31, 296-300.
- 40) 広田 豊, 浜島信之, 青木国雄 : Prospective study に基づく再不貧に対するアンドロジェン療法患者の長期 follow up - 依存性, 長期間後の副作用, 生存曲線の解析を中心として - : 昭和56年度研究報告書, 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 (1982) pp 351-363.
- 41) 山岸司久, 小熊 茂, 吉田弥太郎, 内野治人 : 再生不良性貧血の予後因子. 臨床血液 (1990) 31, 168-171.

## **Clinical studies on hypoplastic anemia in the aged**

**Ikuhiro UETA**

**Second Department of Internal Medicine,**

**Okayama University Medical School,**

**Okayama 700, Japan**

**(Director : Prof. I. Kimura)**

To evaluate hypoplastic anemia (HA) in the aged, clinical and hematological findings of 88 patients with HA were analyzed. The patients were classified into 4 groups according to age (Group A : 5-24 y/o, Group B : 25-44 y/o, Group C : 45-64 y/o and Group D : 65 y/o- ). Hematological findings of patients in Group D were also compared to those of aged patients (above 65 y/o) with myelodysplastic syndrome (MDS) to clarify differentiation of HA from MDS. Items studied were severity, therapeutic response, complications, hematological findings, survival period and cause of death. The following results were obtained :

1. HA in the aged was frequently severe.
2. Responses to therapies including anabolic steroids and corticosteroids tended to be poor in the aged compared to those in younger patients.
3. Infections and diabetes mellitus were frequently observed complications in the aged.
4. Mortality in the aged was higher than that in younger patients. 57.1% of the aged died from bleeding.
5. The survival period of patients in Group C and D was shorter than that of patients in Group A and B.
6. Red blood cell count, reticulocytes and hemoglobin level in the aged were significantly lower than those in younger patients. Neutrophil and monocyte counts in the aged tended to be lower than those in younger patients. Nucleated cell counts and percentages of granulocytes and erythroblasts in the marrow were also lower in the aged.
7. The incidence of atypical hematological findings in HA were not different between the aged and younger patients.
8. In a comparison of HA in Group D and MDS in the aged, patients with HA showed severe anemia and thrombocytopenia.