

## 再生不良性貧血の重症度基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成 16 年度改訂）

---

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 60,000/ $\mu$ l 未満 好中球 1,000/ $\mu$ l 未満 血小板 50,000/ $\mu$ l 未満
stage 3	やや重症	以下の 2 項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/ $\mu$ l 未満 好中球 1,000/ $\mu$ l 未満 血小板 50,000/ $\mu$ l 未満
stage 4	重 症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ $\mu$ l 未満 好中球 500/ $\mu$ l 未満 血小板 20,000/ $\mu$ l 未満
stage 5	最重症	好中球 200/ $\mu$ l 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ $\mu$ l 未満 血小板 20,000/ $\mu$ l 未満

---

注1 定期的な赤血球輸血とは毎月 2 単位以上の輸血が必要なときを指す。

注2 この基準は平成 10(1998)年度に設定された 5 段階基準を修正したものである。

## 赤芽球癆の診断基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成16年度作成）

---

1. 臨床所見として、貧血とその症状を認める。易感染性や出血傾向を認めない。先天発症として Diamond-Blackfan 貧血があり、しばしば家族内発症と先天奇形を認める。後天性病型はすべての年齢に発症する。
  2. 以下の検査所見を認める。
    - 1) 貧血
    - 2) 網赤血球の著減
    - 3) 骨髄赤芽球の著減
  3. 基礎疾患による場合を除き、以下の検査所見は原則として正常である。
    - 1) 白血球
    - 2) 血小板
  4. 1～3.によって赤芽球癆と診断し、以下の病歴と検査所見によって病型分類を行う。
    - 1) 病歴
    - 2) 薬剤服用歴
    - 3) 感染症の先行
    - 4) 血液生化学検査
    - 5) 自己抗体を含む免疫学検査
    - 6) 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等による他の造血器疾患の判定
    - 7) T細胞受容体(TCR)遺伝子の再構成
    - 8) ヒトパルボウイルス B19 を含むウイルス学検査
    - 9) 画像検査による胸腺種、悪性腫瘍の検索
  5. 以下によって経過分類と病因分類を行う。

急性一過性 : 経過観察、原因薬剤中止などの待機的治療で、推定発症または診断から1か月以内に貧血の改善がみられ3か月までに回復する。

慢性 : 上記以外

特発性 : 基礎疾患を認めない。

続発性 : 先行または随伴する基礎疾患を認める。
-

## 赤芽球癆の重症度基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成16年度作成）

---

stage 1	軽症	輸血を必要としない 維持療法を必要としない 再発の病歴がない 鉄過剰による臓器障害がない
stage 2	中等症	輸血を必要としない 維持療法を必要とする 再発の病歴がない 鉄過剰による臓器障害がない
stage 3	やや重症	輸血を必要としない 維持療法を必要とする 再発の病歴がある 鉄過剰による臓器障害がない
stage 4	重症	輸血を必要とする 維持療法を必要とする 再発の病歴がある 鉄過剰による臓器障害がない
stage 5	最重症	輸血を必要とする 維持療法を必要とする 再発の病歴がある 鉄過剰による臓器障害がある

---

注1 慢性赤芽球癆を対象とする。

注2 シクロスポリンを含む各種の治療法に1年以上にわたり不応の初発例は stage 4 (重症)に区分する。

## 溶血性貧血の診断基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成16年度改訂）

- 
1. 臨床所見として、通常、貧血と黄疸を認め、しばしば脾腫を触知する。ヘモグロビン尿や胆石を伴うことがある。
  2. 以下の検査所見がみられる。
    - 1) ヘモグロビン濃度低下
    - 2) 網赤血球増加
    - 3) 血清間接ビリルビン値上昇
    - 4) 尿中・便中ウロビリニン体増加
    - 5) 血清ハプトグロビン値低下
    - 6) 骨髓赤芽球増加
  3. 貧血と黄疸を伴うが、溶血を主因としない他の疾患（巨赤芽球性貧血、骨髓異形成症候群、赤白血病、congenital dyserythropoietic anemia、肝胆道疾患、体質性黄疸など）を除外する。
  4. 1.、2. によって溶血性貧血を疑い、3. によって他疾患を除外し、診断の確実性を増す。しかし、溶血性貧血の診断だけでは不十分であり、特異性の高い検査によって病型を確定する。
-

## 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の診断基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班(平成16年度改訂)

1. 溶血性貧血の診断基準を満たす。
2. 広スペクトル抗血清による直接クームズ試験が陽性である。
3. 同種免疫性溶血性貧血(不適合輸血、新生児溶血性疾患)および薬剤起因性免疫性溶血性貧血を除外する。
4. 1.~3.によって診断するが、さらに抗赤血球自己抗体の反応至適温度によって、温式(37℃)の1)と、冷式(4℃)の2)および3)に区分する。

## 1) 温式自己免疫性溶血性貧血

臨床像は症例差が大きい。特異抗血清による直接クームズ試験でIgGのみ、またはIgGと補体成分が検出されるのが原則であるが、抗補体または広スペクトル抗血清でのみ陽性のこともある。診断は2)、3)の除外によってもよい。

## 2) 寒冷凝集素症

血清中に寒冷凝集素価の上昇があり、寒冷曝露による溶血の悪化や慢性溶血がみられる。直接クームズ試験では補体成分が検出される。

## 3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症

ヘモグロビン尿を特徴とし、血清中に二相性溶血素(Donath-Landsteiner抗体)が検出される。

## 5. 以下によって経過分類と病因分類を行う。

急性 : 推定発病または診断から6か月までに治癒する。

慢性 : 推定発病または診断から6か月以上遷延する。

特発性 : 基礎疾患を認めない。

続発性 : 先行または随伴する基礎疾患を認める。

## 6. 参 考

- 1) 診断には赤血球の形態所見(球状赤血球、赤血球凝集など)も参考になる。
- 2) 温式 AIHA では、常用法による直接クームズ試験が陰性のことがある(クームズ陰性 AIHA)。この場合、患者赤血球結合 IgG の定量が有用である。
- 3) 特発性温式 AIHA に特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) が合併することがある (Evans 症候群)。また、寒冷凝集素価の上昇を伴う混合型もみられる。
- 4) 寒冷凝集素症での溶血は寒冷凝集素価と平行するとは限らず、低力価でも溶血症状を示すことがある(低力価寒冷凝集素症)。
- 5) 自己抗体の性状の判定には抗体遊出法などを行う。
- 6) 基礎疾患には自己免疫疾患、リウマチ性疾患、リンパ増殖性疾患、免疫不全症、腫瘍、感染症(マイコプラズマ、ウイルス)などが含まれる。特発性で経過中にこれらの疾患が顕性化することがある。
- 7) 薬剤起因性免疫性溶血性貧血でも広スペクトル抗血清による直接クームズ試験が陽性となるので留意する。診断には臨床経過、薬剤中止の影響、薬剤特異性抗体の検出などが参考になる。

## 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の重症度基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班(平成16年度修正)

---

stage 1	軽症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	10 g/dl 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	7~10 g/dl
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dl 以上
stage 4	重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満
stage 5	最重症	薬物療法および脾摘を行ってヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満

---

注 温式自己免疫性溶血性貧血を対象としている。副腎皮質ステロイド薬に対する反応性が予後を規定することから、治療反応性を考慮した。

## 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の診断基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班 (平成 16 年度改訂)

- 
1. 臨床所見として、貧血、黄疸のほかヘモグロビン尿 (淡赤色尿～暗褐色尿) を認める。ときに静脈血栓、出血傾向、易感染性を認める。先天発症はないが、青壮年を中心に広い年齢層で発症する。
  2. 以下の検査所見がしばしばみられる。
    - 1) 貧血および白血球、血小板の減少
    - 2) 血清間接ビリルビン値上昇、LDH 上昇、ハプトグロビン値低下
    - 3) 尿上清のヘモグロビン陽性、尿沈渣のヘモジデリン陽性
    - 4) 好中球アルカリホスファターゼスコア低下、赤血球アセチルコリンエステラーゼ低下
    - 5) 骨髄赤芽球増加 (骨髄は過形成が多いが低形成もある)
    - 6) Ham(酸性化血清溶血)試験陽性または砂糖水試験陽性
  3. 以下の検査所見によって診断を確実なものとする。
    - 1) グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカー型膜蛋白の欠損血球 (PNH タイプ血球) の検出と定量
    - 2) 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等による他の骨髄不全疾患の判定
  4. 以下によって病型分類を行う。
    - 1) 臨床的 PNH(溶血所見がみられる)
      - (1)古典的 PNH
      - (2)骨髄不全型 PNH
    - 2) PNH タイプ血球陽性の骨髄不全症 (溶血所見は明らかでない)
      - (1)PNH タイプ血球陽性の再生不良性貧血
      - (2)PNH タイプ血球陽性の骨髄異形成症候群
      - (3)PNH タイプ血球陽性の骨髄線維症、など
  5. 参 考
    - 1) PNH は溶血性貧血と骨髄不全症の側面を併せ持つ造血幹細胞異常による疾患である。
    - 2) PNH タイプ血球の検出と定量には、抗 CD55 および抗 CD59 モノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリ法を用いる。
    - 3) PNH タイプ赤血球が 1～10%であれば、溶血所見を認めることが多い。PNH タイプ好中球比率はしばしば PNH タイプ赤血球のそれより高値を示す。
    - 4) 溶血所見として、網赤血球増加、血清 LDH 上昇、間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下が参考になる。
    - 5) 骨髄不全型 PNH は、再生不良性貧血－PNH 症候群によって代表される。
-

## 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)の重症度基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班 (平成16年度修正)

---

stage 1	軽症	ヘモグロビン濃度 10 g/dl 以上
stage 2	中等症	ヘモグロビン濃度 10 g/dl 未満 かつ 好中球 1,000/ $\mu$ l 以上
stage 3	やや重症	ヘモグロビン濃度 7~10 g/dl かつ 好中球 1,000/ $\mu$ l 未満
stage 4	重症	ヘモグロビン濃度 7 g/dl 未満 または 定期的な赤血球輸血を必要とする あるいは 血栓症の病歴・合併がある
stage 5	最重症	ヘモグロビン濃度 7 g/dl 未満 または 定期的な赤血球輸血を必要とする かつ 以下のいずれかを満たす 重要臓器の血栓症の合併 好中球 500/ $\mu$ l 未満

---

注1 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。

注2 この基準は平成10(1998)年度に設定された5段階基準を一部修正したものである。



## 不応性貧血（骨髄異形成症候群）の診断基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成 16 年度改訂）

1. 臨床所見として、慢性貧血を主とするが、ときに出血傾向、発熱を認める。
2. 血液検査および骨髄検査で、以下のすべてを満たす。
  - 1) 末梢血で、1～3 系統の血球減少を認める。  
成人で、血球減少とは、ヘモグロビン濃度；男 12.0 g/dl 未満、女 11.0 g/dl 未満、白血球；4,000/ $\mu$ l 未満 または好中球 1,800/ $\mu$ l 未満、血小板；10 万/ $\mu$ l 未満を指す。
  - 2) 末梢血および骨髄の血球形態に異形成所見を認める。  
異形成所見には、赤血球系では核周囲不整、核間架橋、核融解像、多核赤芽球、巨赤芽球様変化、空胞化など、顆粒球系では小型あるいは大型好中球、低分葉核好中球(偽 Pelger-Huet 核異常)、過分葉核好中球、好中球顆粒脱失、偽 Chediak-Higashi 顆粒、環状核好中球など、巨核球系では微小巨核球、単核巨核球、円形分離多核巨核球、巨大血小板などが含まれる。
  - 3) 末梢血、骨髄のいずれにおいても芽球は 30%未満
- 3.. 血球減少の原因となる他の疾患を認めない。  
原因となる他の疾患には、白血病、再生不良性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、骨髄線維症、特発性血小板減少性紫斑病、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症（肝硬変、門脈圧亢進症など）、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症、薬剤起因性血液障害などが含まれる。
4. 以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。
  - 1) 正ないし過形成の骨髄所見
  - 2) 骨髄細胞の染色体異常
  - 3) 血液細胞の細胞化学的異常（環状鉄芽球、PAS 陽性赤芽球、ペルオキシダーゼ陰性好中球、好中球アルカリホスファターゼスコア低下）
5. 診断に際しては、1.、2.によって不応性貧血（骨髄異形成症候群）を疑い、3.によって他疾患を除外し、4.によって診断をさらに確実なものとする。

注 1. 1.～4.を満たすが、骨髄障害をきたす放射線治療や抗腫瘍薬の使用歴がある場合は原発性としなない。

注 2. 骨髄異形成症候群の芽球比率は FAB 分類では 30%未満、WHO 分類では 20%未満である。

## 不応性貧血（骨髄異形成症候群）の重症度基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成 16 年度改訂）

---

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	骨髄で芽球 5%未満、かつ末梢血で芽球 1%未満で、 以下の 1 項目以上を満たす ヘモグロビン濃度 10 g/dl 未満 好中球 1,000/ $\mu$ l 未満 血小板 50,000/ $\mu$ l 未満
stage 3	やや重症	骨髄で芽球 5%未満、かつ末梢血で芽球 1%未満で、 赤血球輸血を必要とするか、以下の 1 項目を満たす 好中球 500/ $\mu$ l 未満 血小板 20,000/ $\mu$ l 未満
stage 4	重 症	骨髄で芽球 5%以上、10%未満、 または、血小板輸血を必要とする
stage 5	最重症	骨髄または末梢血で芽球 10%以上、または 感染症で 2 回以上入院の病歴がある。

---

## 原発性骨髄線維症の診断基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成16年度改訂）

---

1. 臨床所見として、徐々に進行する貧血と肝脾腫、ときに出血傾向、腹部膨満感、発熱、全身倦怠感、体重減少を認める。進行すると門脈圧亢進、腹水をきたす。
  2. 以下の検査所見を認める。
    - 1) 末梢血で、白赤芽球症、涙滴赤血球などの奇形赤血球、芽球、巨大血小板、巨核球を認める。
    - 2) 他に原因を認めない血清LDHの上昇
    - 3) 画像検査で著明な肝脾腫
    - 4) 骨髄シンチグラフィで肝脾への取り込み増加
    - 5) 骨髄穿刺で骨髄液を採取できない（dry tap）。
  3. 骨髄生検で、異型巨核球の増加と骨髄の線維化、骨梁の増加を認める。
  4. 二次性骨髄線維症を除外する。二次性骨髄線維症の原因となる疾患には、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症、原発性血小板血症、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、癌腫、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、放射線照射後などが含まれる。
  5. 診断に際しては、1.、2. によって原発性骨髄線維症を疑い、3. によって骨髄の線維化を確認する。4. によって二次性骨髄線維症を除外し、診断をさらに確実なものとする。
  6. 参 考
    - 1) 胸腰椎体のMRIで脂肪の減少、骨硬化の所見がみられる。
    - 2) 末梢血にCD34陽性細胞、CD41陽性細胞の増加がみられる。
    - 3) 末梢血の染色体検査で、30～50%の症例に染色体異常がみられる。
-

## 原発性骨髄線維症の重症度基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成16年度修正）

---

stage 1	軽症	以下のすべてを満たす	
		末梢血芽球	3%未満
		ヘモグロビン濃度	10 g/dl 以上
		白血球	3,000~30,000/ $\mu$ l
		血小板	100,000/ $\mu$ l 以上
stage 2	中等症	白血球 3,000~30,000/ $\mu$ l で、以下の1項目を満たす	
		末梢血芽球	3~5%
		ヘモグロビン濃度	7~10 g/dl
		血小板	20,000~100,000/ $\mu$ l
stage 3	やや重症	白血球 3,000~30,000/ $\mu$ l で、以下の2項目を満たす	
		末梢血芽球	3~5%
		ヘモグロビン濃度	7~10g/dl
		血小板	20,000~100,000/ $\mu$ l
		あるいは、以下の1項目を満たす	
		末梢血芽球	5%以上
		ヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満
		白血球	3,000/ $\mu$ l 未満、または 30,000/ $\mu$ l 以上
		血小板	20,000/ $\mu$ l 未満
stage 4	重症	以下の2項目を満たす	
		末梢血芽球	5%以上
		ヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満
		白血球	3,000/ $\mu$ l 未満、または 30,000/ $\mu$ l 以上
		血小板	20,000/ $\mu$ l 未満
stage 5	最重症	以下の3項目以上を満たす	
		末梢血芽球	5%以上
		ヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満
		白血球	3,000/ $\mu$ l 未満、または 30,000/ $\mu$ l 以上
		血小板	20,000/ $\mu$ l 未満

---

# 研 究 報 告

## I. 再生不良性貧血

# 再生不良性貧血の新しい臨床調査個人票からみた疫学臨床像

小峰 光博<sup>1</sup>、原田 浩史<sup>1</sup>、浦部 晶夫<sup>2</sup>、中尾 眞二<sup>3</sup>

昭和大学藤が丘病院・内科血液<sup>1</sup>、NTT 関東病院・血液内科<sup>2</sup>、金沢大学・細胞移植学<sup>3</sup>

**研究要旨** 平成 15 年に改訂された再生不良性貧血の臨床調査個人票を集計し、本疾患の疫学臨床像を検討した。平成 15 年度に新規登録および更新された 4049 例を調査対象とし、新たに調査対象となった項目を中心に集計した。また、今回は一部の症例で平成 15 年度および平成 16 年度のデータが得られた。そこで平成 15 年度に新規登録され、平成 16 年に更新された 46 例についても別に集計した。本調査は我が国の再生不良性貧血の全例調査ともいえるものであり、その実態を把握する意義は大きい。

## A. 研究目的

再生不良性貧血 (AA) は特定疾患治療研究の対象疾患とされ、毎年それぞれの症例の臨床調査個人票が各県に報告されている。我々はこれまでも臨床調査個人票を集計し、その結果を報告してきた。平成 15 年に臨床調査個人票の改訂が行われたので、これを用いて改めて本疾患の実態を検討した。

## B. 研究方法

AA として新規登録あるいは更新のために各都道府県に提出された臨床調査個人票はコンピューターファイル化されて厚生労働省に提出される。個人を特定できる情報が削除されたデータが研究班に提供され、個人票取扱指針に従ってデータの処理を行った。解析対象は特発性再生不良性貧血として平成 15 年度に新規登録された 315 例 (男 152 例、女 163 例) および更新された 3734 例 (男 1502 例、女 2232 例) で、平成 15 年度新規登録例のうち 48 例 (男 24 例、女 24 例) は平成 16 年度に更新データが得られ、これについても解析した。

## C. 研究成果

### 1. 新規登録例

年齢分布 (図 1) は平成 14 年度に報告したものとほぼ同様の分布を示したが、最大のピークが 60 歳代から 70 歳代に移行していた。年齢分布は重症度によらずほぼ一定のパターンを示した (図 2)。年齢と重症度の割合 (図 3) は例数の少ない

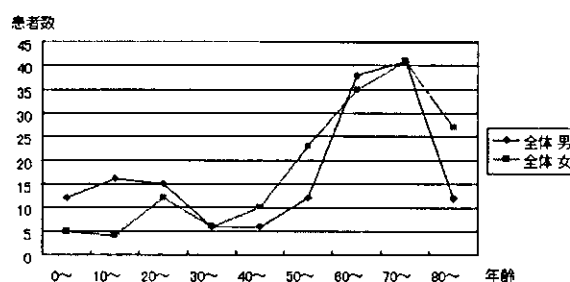


図 1 新規登録患者 年齢分布

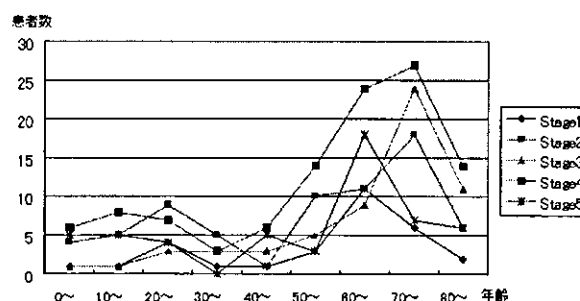


図 2 重症度別年齢分布

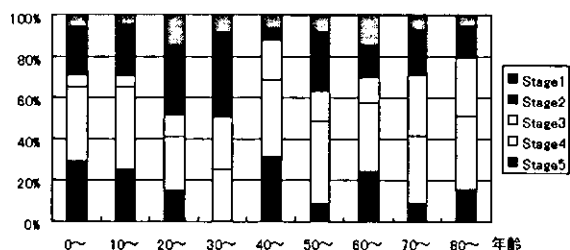


図 3 年齢と重症度 (割合)

30 歳代を除いてほぼ一定の割合を示していた。形態異常は各重症度で 10 ~ 20 % 程度みられほぼ一定していたが、Stage 5 では細胞数が少なく判断が難しいのか低値であった (図 4)。年齢別にみた形態異常の頻度もほぼ一定していた (図 5)。染色体異常については「異常あり」とされている

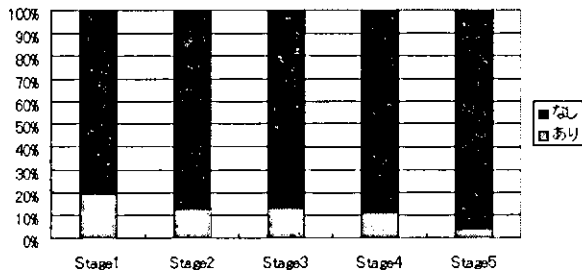


図4 重症度と形態異常

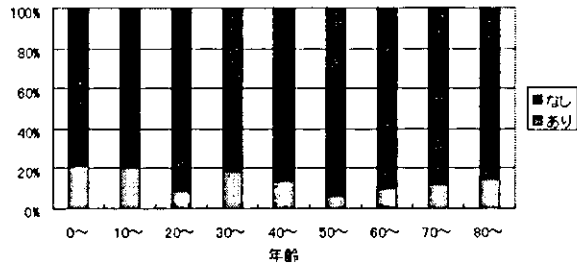


図5 年齢と形態異常

ものでも具体的な核型の記載がされていないものが多く、判断には注意が必要であるが、染色体異常の有無には年齢の影響は少ないと思われる(図6)。治療法は調査票の設問が「予定の治療を含む」とされており、新規登録であることから多くが初回治療の予定を記載していると思われる。免疫抑制療法が第一であり、輸血、アンドロゲンがそれに続いた(図7)。

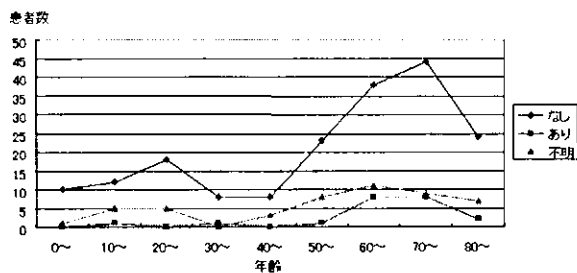


図6 年齢と染色体異常

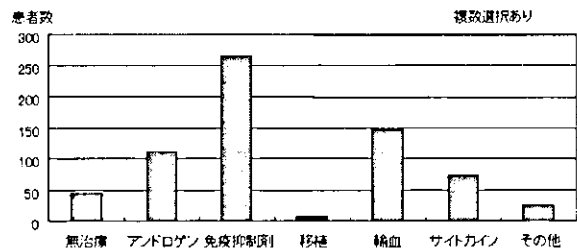


図7 治療

## 2. 更新例

発症年齢は新規登録例と同様の傾向を示したが(図8)、最大のピークが50歳から60歳代にみら

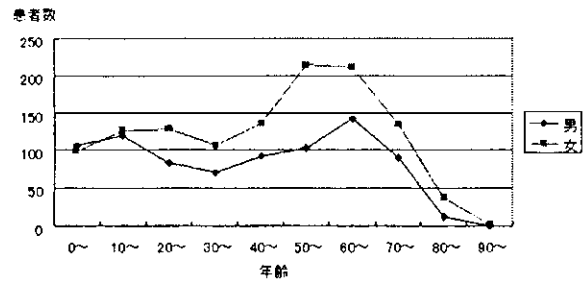


図8 発症年齢

れ40歳代の曲線の谷もあまり明かではなかった。更新時の年齢分布は60歳代にピークを持つほぼ一峰性のカーブとなった(図9)。罹病期間ご

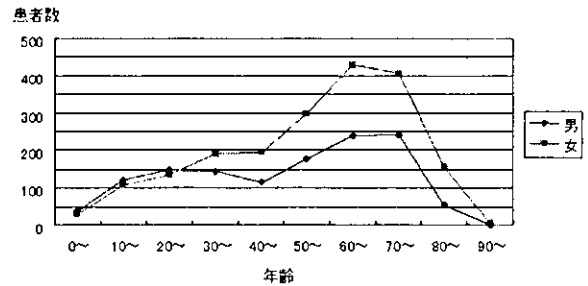


図9 現年齢

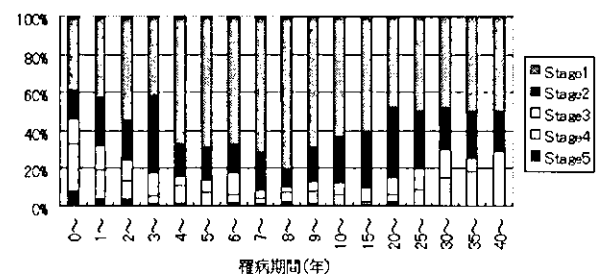


図10 罹病期間と現在の重症度

との各重症度の割合(図10)は、8年目までは徐々に重症型が減る傾向にあるが、その後はやや重症・重症が増加する。軽症型では罹病期間が長期に至ると少しずつ調査から脱落するため、重症型が割合を増すものと思われる。治療法の選択を重症度別にみると(図11)、アンドロゲン療法・免疫抑制療法はいずれの重症度に対してもほぼ同様に行われている。移植が軽症・中等症にも少数



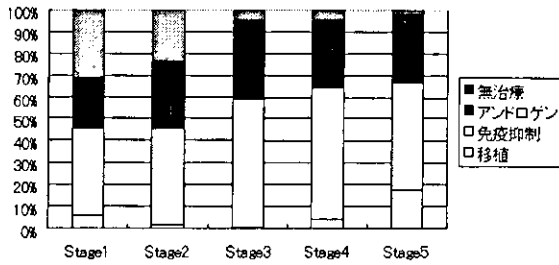


図 1 1 重症度別に見た治療の選択

ながら行われているが、これは移植した結果より軽症に移行したものと思われる。アンドロゲン療法の有効性は軽症型ほど有効以上の判定をされるものが多く、やや重症以上では 20% 程度であった (図 12)。免疫抑制療法はより重症例でも有効

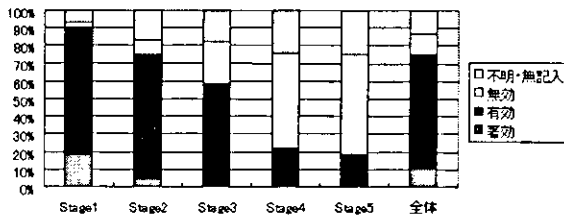


図 1 2 重症度別に見たアンドロゲン両方の有効性

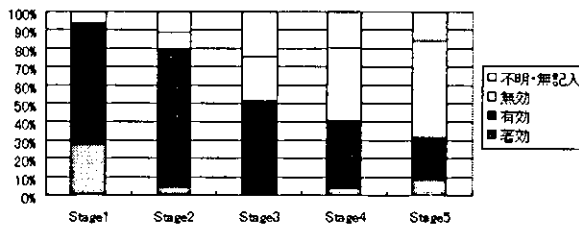


図 1 3 重症度別に見た免疫抑制療法の有効性

と判定されているものが多い (図 13)。ここでも治療に反応した結果より軽症型になった例が含まれていることに注意する必要がある。移植は HLA 一致同胞からの移植が最多であり、次いで

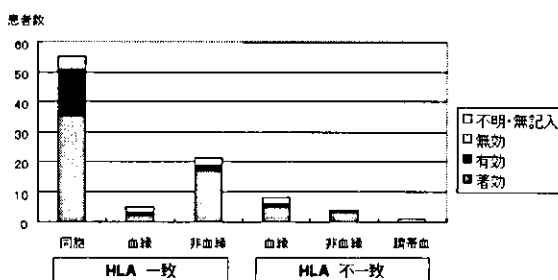


図 1 4 幹細胞移植

HLA 一致非血縁で、HLA 不一致例は少ない (図 14)。臍帯血は 1 例にのみ行われていたが無効であった。移植の時期は 1 年以内がほとんどであった (図 15)。移植後期間は最長 20 年近くのものまでみられた (図 16)。

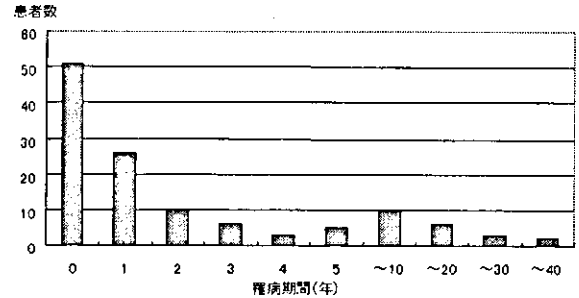


図 1 5 移植時の罹病期間

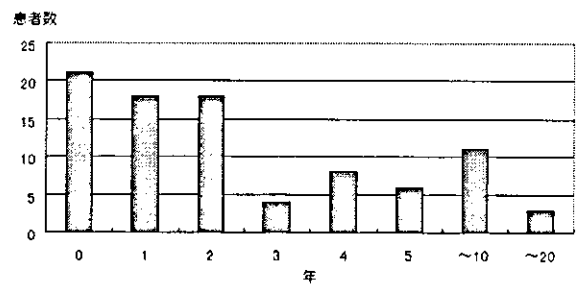


図 1 6 移植後期間

### 3. 平成 15 年度新規・平成 16 年度継続登録例

新規登録時に重症以上のものでも、多く例で治療効果が得られる。しかし、中等症以下であったものでも重症に移行する例も散見される (表 1)。

表 1 登録時と 1 年後の重症度の変化

		更新時の重症度				
		1	2	3	4	5
新規登録時の重症度	1	1	1	0	0	0
	2	1	4	1	0	1
	3	3	0	3	2	1
	4	4	4	3	6	1
	5	3	0	1	3	3

治療法の選択 (表 2) では、アンドロゲンは軽症から重症まで広く使われていた。免疫抑制療法では、CYA 単独療法は中等症以上で広く用いられ、一方、ATG + CYA 療法は重症以上で多く使われ

表2 登録時の重症度と治療

		登録時重症度						合計
		1	2	3	4	5	不明	
アンドロゲン		1	1	1	6	1	2	12
免疫抑制	ATG+CYA	0	6	6	17	10	2	41
	CYA	0	5	6	7	2	1	21
	抑制剤不明	0	0	0	0	1	0	1
移植	HLA一致同胞	0	0	1	0	0	0	1
	HLA不一致血縁	0	0	0	0	1	0	1

注:複数選択あり

ていた。治療効果はアンドロゲン、免疫抑制療法のいずれも60%以上で効果を認めていた(表3)。

表3 治療法別有効性

		著効	有効	無効	不明	合計
アンドロゲン		0	8	3	1	12
免疫抑制	ATG+CYA	5	10	3	2	20
	CYA	0	16	4	1	21
	免疫抑制剤不明	0	1	0	0	1
移植	HLA一致同胞	0	1	0	0	1
	HLA不一致血縁	0	0	0	1	1

#### D. 考 察

平成15年度に改訂された新しい臨床調査個人票で登録された再生不良性貧血患者4049例について検討した。現状で国内で行われている治療法、その有効性について大まかな把握がなされた。個々の調査票に記載されているデータは同一の条件でのものでなく、また明らかな誤記などもあり信頼性の低いものもあり、今後のデータ集積には

課題が残る。一方、今回、限定的ではあるが同一症例について2年度に渡る経時的なデータが得られた。これまで、単年度のデータしか得られず経時的な変化については解析できなかったが、今後これを集積することでより詳細に病像の推移を把握することが可能となる。今回は2年度のみでの短期的な解析に終わったが、より長期の観察により本疾患の予後やQOLなどについて重要な知見が得られるものと思われる。

#### E. 結 論

新しい臨床調査個人票をもとに、我が国の再生不良性貧血の疫学臨床像が解析された。

#### F. 研究発表

該当なし

#### G. 知的所有権の取得状況

該当なし

#### H. 参考文献

1. 小峰光博 他: 特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票からみた我が国の再生不良性貧血の疫学臨床像, 特発性造血障害に関する研究班 平成12年度研究業績報告書: 46, 2001
2. 小峰光博 他: 特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票からみた我が国の再生不良性貧血の疫学臨床像(第二報), 特発性造血障害に関する調査研究班 平成14年度総括・分担研究報告書: 42, 2003

## 再生不良性貧血の前方視症例登録： 「セントラルレビュー」登録状況報告

別所 正美<sup>1</sup>、松田 晃<sup>1</sup>、三角 素弘<sup>1</sup>、陣内 逸郎<sup>1</sup>、朝長万左男<sup>2</sup>、對馬 秀樹<sup>2</sup>、  
中尾 眞二<sup>3</sup>、山崎 宏人<sup>3</sup>、杉盛 千春<sup>3</sup>、中条 達也<sup>3</sup>、真部 淳<sup>4</sup>、土田 昌宏<sup>5</sup>、増永 敦子<sup>6</sup>  
埼玉医科大学血液内科<sup>1</sup>、長崎大学原研内科<sup>2</sup>、金沢大学細胞移植学<sup>3</sup>、  
聖路加病院小児科<sup>4</sup>、茨城県立こども病院<sup>5</sup>、昭和大学藤が丘病院病理<sup>6</sup>

**研究要旨** 平成16年5月より、「セントラルレビュー」が開始され、現在、検鏡担当施設による形態学的診断（セントラルレビュー）が進行中である。平成17年1月15日現在、登録症例は計20例で、17例の患者登録票及び骨髓標本が標本管理施設に送付された。登録票送付がされた登録症例17例全例が特発性であった。重症度は最重症1例、重症6例、やや重症4例、中等症4例、軽症2例であった。

### A. 研究目的

再生不良性貧血には骨髓に軽微な異形成を認める症例もあり、骨髓異形成症候群との鑑別が困難である症例も少なくない。再生不良性貧血の本邦の診断基準<sup>1)</sup>では骨髓異形成症候群の除外が明記されているが、異形成の有無の判定基準は明確ではない。「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班」による再生不良性貧血に対するプロスペクティブな治療研究が行われる場合、その診断に際し「特発性造血障害に関する調査研究班」としてのコンセンサスを得ること、また異形成の判定基準を作成し再生不良性貧血の診断基準を明確にするが望ましい。そのため、「特発性造血障害に関する調査研究班」でおこなわれる成人再生不良性貧血患者のプロスペクティブな症例登録にセントラルレビュー方式を組み込む必要があると考えられる。

### B. 研究方法

2003年12月1日以降、「特発性造血障害に関する調査研究班」および「骨髓異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究班」参加施設のうち、本症例登録に参加する施設において新規に再生不良性貧血と診断されたすべての症例を対象とする。

登録の方法は、該当する症例について患者登録票にて症例の登録を行う。各参加施設は、匿名化

を行った後、患者登録票を「標本管理施設（埼玉医科大学血液内科）」へ送付する。標本は、診断時骨髓生検標本（HE染色）・クロット標本（HE染色）・骨髓塗抹標本（MG染色又はWG染色、鉄染色）を対象とする。標本のセントラルレビューは「検鏡担当施設」がおこなう。セントラルレビューでは、骨髓細胞密度の評価、異形成の有無とその頻度、その他の特記すべき形態学的所見を評価し、それらを総合して形態学的診断を検討する。

（倫理面への配慮）

患者登録票には参加施設ごとの「患者匿名化ID」を記入し、個人を特定可能な情報（名前、カルテ番号、患者ID番号など）は記入しない。同意説明文書によって患者本人ないし代諾者から文書による同意が得られない症例は除外する。

### C. 研究成果

症例登録数（平成17年1月15日現在）は計20例である。登録票の送付がされた登録症例17例全例が特発性であった。重症度は最重症1例、重症6例、やや重症4例、中等症4例、軽症2例であった。骨髓検査では、17例中13例で骨髓生検がおこなわれていた。17例中15例で複数回の骨髓検査がおこなわれていた。2例では骨髓検査が1回のみで診断されていた。胸骨からの骨髓穿刺は17例中11例でおこなわれていたが、6例では骨髓検査は腸骨のみでおこなわれていた（表1）。

表1 登録症例背景、骨髓生検/穿刺(部位、回数)

登録症例ID	年齢/性別	原因	重症度	骨髄生検(回数)	骨髄穿刺(回数)	骨髄穿刺(回数)	合計	染色体	MCV	LDH	IFの上昇の有無
01-001	61/M	特発性	重症	1	1	1	3	正常	96.0	無し	ND
01-002	29/M	特発性	重症	1	1	0	2	正常	75.0	無し	ND
01-003	26/M	特発性	重症	1	1	0	2	正常	108.0	無し	無し
02-001	20/F	特発性	中等症	1	0	2	3	正常	99.3	無し	有り
02-002	71/F	特発性	重症	1	0	1	2	正常	112.8	無し	無し
02-003	40/M	特発性	重症	1	0	1	2	正常	105.8	無し	無し
03-001	79/M	特発性	中等症	1	1	1	3	正常	105.8	有り	有り
03-002	27/M	特発性	中等症	1	2	1	4	正常	103.1	無し	ND
03-003	62/F	特発性	中等症	1	2	1	4	正常	110.7	無し	ND
03-004	55/M	特発性	中等症	1	1	1	3	45,X,-Y [13/20]	123.5	有り	有り
03-005	83/F	特発性	重症	0	1	1	2	正常	104.0	有り	無し
04-001	58/M	特発性	中等症	0	0	1	1	正常	105.9	無し	有り
05-001	57/M	特発性	重症	0	2	1	3	正常	105.6	無し	無し
06-001	33/M	特発性	重症	2	1	0	3	正常	89.0	無し	無し
06-002											
07-001	59/F	特発性	中等症	0	0	1	1	正常	107.7	無し	ND
07-002	20/M	特発性	重症	1	1	0	2	断片不備	88.3	無し	ND
08-001	22/F	特発性	中等症	1	0	1	2	正常	108.0	有り	有り
09-001											
10-001											

セントラルレビューによる骨髓細胞密度と巨核球数の結果を表2に示す。骨髓穿刺部位により、同一症例であっても検査部位による骨髓細胞密度にばらつきが認められた。一方、巨核球数には部位による差はほとんど認められなかった。

表2 骨髓細胞密度・巨核球数

登録症例ID	年齢/性別	重症度	検査No	部位	骨髓細胞密度(%) / 巨核球数			
					施設A	施設B	施設C	施設D
01-001	61/M	重症	B-1	腸骨	30/減少	20/減少	40/減少	
				A-1	胸骨	10/判定不備	10/普通	1/普通
01-002	29/M	重症	A-1	腸骨	20/減少	nd	20/普通	
				B-1	腸骨	10/普通	10/普通	10/普通
01-003	26/M	重症	B-1	腸骨	判定不備	10/普通	1/普通	
				A-1	腸骨	60/正常	80/減少	70/正常
02-001	20/F	中等症	A-2	腸骨	判定不備	10/普通	10/普通	
				B-1	腸骨	15/普通	10/普通	20/普通
02-002	71/F	重症	A-1	腸骨	nd(標本無し)	nd(標本無し)	nd(標本無し)	
				A-2	腸骨	判定不備	10/普通	1/普通
02-003	40/M	重症	B-1	腸骨	1/普通	1/普通	1/普通	
				A-1	腸骨	20/普通	30/普通	30/普通
03-001	79/M	中等症	B-1	腸骨	判定不備	nd	判定不備	判定不備
				B-2	腸骨	1-5/普通	1-5/普通	1/判定不備
03-002	27/M	中等症	A-1	腸骨	40/普通	50/普通	60/普通	75/減少
				A-2	腸骨	70/減少	nd	70/普通
03-003	62/F	中等症	A-1	腸骨	10/普通	10/普通	20/普通	
				A-2	腸骨	40/減少	20/減少	60/減少
03-004	55/M	中等症	A-3	腸骨	15/普通	nd	20/普通	
				A-3	腸骨	判定不備	nd	nd
03-005	83/F	重症						
04-001	58/M	中等症	A-1	腸骨	25/普通	20/普通	30/減少	
				A-2	腸骨	10/普通	10/普通	20/普通
05-001	57/M	重症	A-1	腸骨	10/普通	nd	20/普通	
				A-3	腸骨	1-5/普通	10/普通	10/普通
06-001	33/M	重症	B-1	腸骨	判定不備	nd	判定不備	判定不備
				B-2	腸骨	5/普通	10/普通	1/普通
06-002			A-1	腸骨	25/普通	nd	30/普通	
07-001	59/F	中等症	A-1	腸骨	5/普通	5/普通	1/普通	
07-002	20/M	重症	B-1	腸骨	判定不備	判定不備	判定不備	
				A-1	腸骨	nd(標本無し)	nd(標本無し)	nd(標本無し)
08-001	22/F	中等症						
09-001								
10-001								

セントラルレビューによる形態学的診断(中間報告)を表3に示す。検鏡担当施設による形態学的診断が refractory anemia (RA) と一致した症例が1例認められた。検鏡担当施設による形態学的診断が一致しなかった症例が6例認められた。

表3 形態学的診断(中間解析)\*

<p>診断一致</p> <p>全施設(検鏡終了5施設)がAAと診断:1例</p> <p>全施設(検鏡終了4施設)がAAと診断:5例</p> <p>全施設(検鏡終了2施設)がAAと診断:2例</p>
<p>診断不一致</p> <p>3施設がAA、1施設がRAと診断:6例</p> <p>1施設がAA、3施設がRAと診断:1例</p>

\*: 今後 joint meeting で検討予定

D. 考 察

再生不良性貧血の診断に際しての骨髓検査の実態が少数例の結果ではあるが、あきらかとなった。再生不良性貧血の診断に骨髓生検が必ずしもおこなわれてはいなかった。これには骨髓MRI検査の普及などにより、骨髓細胞密度の評価に侵襲性の高い骨髓生検を避ける施設も少なくないことが原因と予想される。また、胸骨からの骨髓穿刺をおこなわれなかった症例があることも、安全面への配慮がなされたもの推定される。骨髓の形態学的診断は、必ずしも一致をみていない。健常人<sup>2)</sup>、再生不良性貧血<sup>3)</sup>においても造血細胞に異形成が認められることが報告されており、今後骨髓異形成症候群と診断するための異形成の基準の作成が、再生不良性貧血の診断のためにも必要と思われる。

E. 結 論

平成17年1月15日現在、登録症例は計20例である。患者登録票の送付がされた登録症例17例全例が特発性であった。重症度は最重症1例、重症6例、やや重症4例、中等症4例、軽症2例であった。平成16年5月より、「セントラルレビュー」が開始され、検鏡担当施設による形態学的診断(セントラルレビュー)が進行中である。骨髓の形態学的診断は必ずしも一致をみない。施設間の診断不一致例については、今後 joint meeting で更に検討する予定である。「特発性造血障害に関する調査研究班」および「骨髓異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究班」に参加