

Ⅱ 対象疾患の診療の参照ガイド

研究対象疾患の「診療の参照ガイド」の作成と公表にあたって

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は、研究対象疾患である再生不良性貧血、溶血性貧血（自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症）、不応性貧血（骨髄異形成症候群）および骨髄線維症について、疫学、病因、病態発生、臨床病態、治療、予後など広範な側面について調査研究を重ねてきた。それらの多くは全国多数の施設の協力の下に進められ、病態管理と患者福祉の向上に資することを目標にしている。対象疾患はいずれも頻度が低く、原因不明、治療法も未確立な上、難治性であり、患者・家族の負担も大きい。それらの診療にあたる医師・医療者の負担もまた同様に大きいといわざるを得ない。血液難病たる所以である。

特定疾患研究はすでに30年余の歴史を持ち、これまでも臨床医の参考になるよう研究成果の還元に努めてきたが、その意図が十分に果たせたか不安を払拭しきれないように思う。研究は基礎的と臨床的の両面から進められており、その進展は益々加速の度を強めている。

そこで、平成11～16年度の6年間に集積された臨床的な知見を含めて、現状における最新の知見を整理し、臨床の現場で診療にあたる医療者の方々に有益と思われる参照ガイドを取りまとめることとした。

この参照ガイドは当初、「診療ガイドライン」の形で、研究班の責任において公表することを想定した。しかし、対象4疾患については、とりわけエビデンスレベルの高いガイドラインとして提示するには多くの問題や疑問点が残されており、診断検査や治療法選択についても、まだ研究段階にあつたり臨床試験として取り組まれていないものが少なくないことを認めざるを得ない。臨床の現場に広く制約なしに適用できる水準には達していない事項が多いことに鑑み、対象疾患を巡る現状をグローバルな視点から整理して、実地診療に際して参照していただきたいとの意味合いから、「参照ガイド」として提示することとした。

疾患毎にワーキンググループを編成し、約1年かけて、診断基準と重症度基準の見直しを行い、必要な改訂を加えるとともに、診療方針については班研究で得られた成績を軸に、我が国の実情に則したものにしよう心がけた。しかし、文献報告によらざるを得ない部分も含まれている。また、治療法においても、保険診療の枠を超えた内容が盛り込まれているが、敢えてそれらを記述から除外することはしていない点に留意していただきたい。

したがって、この参照ガイドは勧告や推奨といった制約力を持つものではなく、公的機関が是認したものでもない。研究班がその活動の成果を医療現場にフィードバックする方途のひとつとして採用したものであるとご理解いただければ幸いである。

この内容は今後定期的に見直し必要な修正を行うべきものである。不適切な点や誤りなどお気づきの点をご指摘くださるよう各位にお願いしたい。

平成17年3月

特発性造血障害に関する調査研究班

主任研究者 小峰 光博

再生不良性貧血診療の参照ガイド

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
主任研究者 小 峰 光 博

再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド 作成のためのワーキンググループ

中尾 眞二 (金沢大学大学院細胞移植学)
浦部 晶夫 (NTT 関東病院血液内科)
別所 正美 (埼玉医科大学第一内科)
大屋敷一馬 (東京医科大学第一内科)
大橋 春彦 (国立病院機構名古屋医療センター)
小島 勢二 (名古屋大学大学院小児科)
月本 一郎 (東邦大学小児科)
寺村 正尚 (東京女子医科大学血液内科)
小峰 光博 (昭和大学藤が丘病院内科)

平成 17 (2005) 年 3 月

目 次

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 1. 疾患の特徴・定義 2. 診断基準 3. 病型分類 4. 重症度基準 5. 疫 学 6. 病因・病態発生 <ul style="list-style-type: none"> 1) 先天性 <ul style="list-style-type: none"> (1) Fanconi 貧血 (2) Dyskeratosis congenita (DC) 2) 後天性 <ul style="list-style-type: none"> (1) 特発性 <ul style="list-style-type: none"> a. 幹細胞自身の異常 b. 免疫学的機序による造血の抑制 (2) 薬剤性再生不良性貧血 (3) 肝炎後再生不良性貧血 (4) PNH を伴うもの 7. 症 候 <ul style="list-style-type: none"> 1) 自覚症状 2) 他覚症状 8. 検査所見 <ul style="list-style-type: none"> 1) 末梢血 2) 骨髄穿刺および骨髄生検 3) 染色体分析 4) 血液生化学・血清検査所見 5) 胸腰椎の MRI 6) フローサイトメトリによる CD55 陰性 CD59 陰性 (PNH タイプ) 血球の検出 9. 鑑別診断 <ul style="list-style-type: none"> 1) 低形成の RA 2) 骨髄不全型の PNH 3) 有毛細胞白血病 10. 病 理 11. 治 療 <ul style="list-style-type: none"> 1) 支持療法 <ul style="list-style-type: none"> (1) 輸血 <ul style="list-style-type: none"> a. 赤血球輸血 b. 血小板輸血 c. 顆粒球輸血 (2) 造血因子 (3) 鉄の除去 | <ul style="list-style-type: none"> 2) 造血回復を目指した薬物療法 <ul style="list-style-type: none"> (1) stage 1 および 2 (旧分類の軽症と、輸血を必要としない中等症) <ul style="list-style-type: none"> a. 血球減少が進行せず、血小板数が 5 万/μl 以上で安定している患者 b. 血球減少が進行するか、汎血球減少が安定していても血小板数が 5 万/μl 以下に低下している患者 (2) 重症度が stage 3 以上の再生不良性貧血 (旧分類の中等症のうち輸血を必要とする例と重症例) <ul style="list-style-type: none"> a. 40 歳未満で HLA 一致同胞のいない患者と 40 歳以上の患者 <ul style="list-style-type: none"> a-1. CsA を併用することの重要性 a-2. 併用するプレドニゾロンの投与量 a-3. G-CSF の併用 b. 40 歳未満で HLA 一致同胞を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> b-1. 移植前処置 b-2. 移植細胞ソース c. 初診時より好中球が 0 に近く、G-CSF 投与後も好中球が増えない劇症型 d. 免疫抑制療法無効例に対する治療 <ul style="list-style-type: none"> d-1. 二度目の ATG 療法 d-2. 蛋白同化ステロイドの追加投与 d-3. 非血縁ドナーからの骨髄移植 d-4. その他の代替ドナーからの骨髄移植 d-5. 免疫抑制療法が有効であったがその後再発した患者 12. 予 後 <ul style="list-style-type: none"> 1) ヘモクロマトーシス 2) 二次性のクローン性異常 13. 今後に残された問題点と将来展望 <ul style="list-style-type: none"> 1) 疫 学 2) 診 断 3) 治 療 <p>参考文献</p> |
|---|--|

1. 疾患の特徴・定義

再生不良性貧血は、末梢血でのすべての血球の減少（汎血球減少）と骨髄の細胞密度の低下（低形成）を特徴とする一つの症候群である。骨髄に芽球や細網線維の増加がみられないことも診断に必須の条件である。実際にはこれらの検査所見を示す疾患は数多くあるため、その中から、概念がより明確な他の疾患を除外することによって初めて再生不良性貧血と診断することができる。病気の本態は「抗がん薬のように骨髄毒性を示す薬剤の影響がないにもかかわらず、造血幹細胞が持続的に減少した状態」ということができる。

2. 診断基準

わが国では平成 14（2002）年度に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」によって改訂された診断基準が特定疾患の認定に用いられている¹⁾。平成 17（2005）年 3 月現在、同班によって提案されている改訂診断基準案を表 1 に示す。

表 1. 再生不良性貧血の診断基準（平成 16 年度改訂）

1. 臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。
2. 末梢血で、汎血球減少を認める。
成人で汎血球減少とは、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/ μ l 未満、血小板；10 万/ μ l 未満を指す。
3. 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。汎血球減少をきたすことの多い他の疾患には、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、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) 末梢血所見で、好中球減少（1,500/ μ l 未満）があり、網赤血球増加がない。
 - 2) 骨髄穿刺所見（クロット標本を含む）で、有核細胞は原則として減少するが、減少がない場合も巨核球の減少とリンパ球比率の上昇がある。造血細胞の異形成は顕著でない。
 - 3) 骨髄生検所見で造血細胞の減少がある。
 - 4) 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
 - 5) 胸腰椎体の MRI で造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。
5. 診断に際しては、1.、2. によって再生不良性貧血を疑い、3. によって他の疾患を除外し、4. によって診断をさらに確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外によるが、一部に骨髄異形成症候群の不適性貧血と鑑別が困難な場合がある。

3. 病型分類

成因によってまず先天性と後天性に分けられる（表 2）。先天性の再生不良性貧血のうちもっとも頻度が高いのが Fanconi 貧血である。Fanconi 貧血は常染色体劣性の遺伝性疾患で、骨髄低形成に加えて骨格系の奇形、低身長、性腺機能不全などの奇形を特徴とする。また、悪性腫瘍を合併しやすい。通常は 14 歳までに汎血球減少症を発症するが、中には 30 歳を過ぎて発症する例もある。また、ほとんど奇形を認めない例もあるため、小児の再生不良性貧血では Fanconi 貧血を否定するために染色体脆弱性を必ず調べる必要がある²⁾。

後天性の再生不良性貧血には原因不明の特発性（一次性）と、様々な薬剤や放射線被曝・ベンゼンなどの化学物質による二次性がある。わが国では大部分が特発性とされている。再生不良性貧血との関連性がこれまでに報告されている薬剤、化学物質を表 3、表 4 に示す³⁾。

表 2. 再生不良性貧血の病型分類

- I. 先天性
 1. Fanconi 貧血
 2. dyskeratosis congenita
 3. その他
- II. 後天性
 1. 一次性（特発性）
 2. 二次性
 - a. 薬剤
 - b. 化学物質
 - c. 放射線
 - d. 妊娠
 3. 特殊型
 - a. 肝炎後再生不良性貧血
 - b. 再生不良性貧血- PNH 症候群

特殊なものとして肝炎後に発症する肝炎後再生不良性貧血と発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) に伴うもの (再生不良性貧血-PNH 症候群) がある。

4. 重症度基準

再生不良性貧血は重症度によって予後や治療方針が大きく異なるため、血球減少の程度によって重症度を判定する必要がある。平成 10 年度の改定後、わが国では最重症、重症、やや重症、中等症、軽症の 5 段階に重症度が分けられている (表 5)。国際的には Camitta らの分類¹⁾が用いられている。好中球数が 200/ μ l 未満の例はとくに予後が悪いため very severe form (最重症型) と呼ばれている。最重症型の中には、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) に反応して好中球がある程度増える例と、G-CSF 投与にまったく反応せず、実質的には好中球が 0 の「劇症型」が存在する。

一般に、好中球減少、血小板減少、網赤血球減少が高度な割に貧血が軽度で骨髄不全が急速に進行したと考えられるタイプと高度の貧血がありながら貧血症状が乏しいことから骨髄不全が緩徐に進行したと考えられるタイプがある。前者では発熱や出血症状が目立ち重症度が高く、後者は貧血が主で重症度が低い傾向がみられる。

表 3. 再生不良性貧血の原因となりうる薬剤³⁾

| | |
|--------|--|
| 抗生物質 | クロラムフェニコール スルホンアミド ペニシリン テトラサイクリン |
| 抗リウマチ薬 | 金製剤 ペニシラミン |
| 抗炎症薬 | フェニルブタゾン インドメタシン ジクロフェナク ナプロキセン ピロキシカム |
| 抗癌薬 | フェニトイン カルバマゼピン |
| 抗甲状腺薬 | チオウラシル |
| 抗うつ薬 | フェノチアジン |
| 経口糖尿病薬 | クロルプロパミド |
| 抗マラリア薬 | クロロキン |

表 4. 再生不良性貧血の原因となりうる化学物質³⁾

| |
|------------------------|
| ベンゼン |
| 有機塩素を含む殺虫剤 |
| クロロフェノール (防腐剤) |
| 裁断油 |
| メチレンデオキシメタンフェタミン (覚醒剤) |

表 5 再生不良性貧血の重症度基準 (平成 16 年度修正)

| | | |
|---------|------|--|
| 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/ μ l 未満 好中球 1,000/ μ l 未満 血小板 50,000/ μ 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/ μ l 未満 好中球 1,000/ μ l 未満 血小板 50,000/ μ 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/ μ l 未満 好中球 500/ μ l 未満 血小板 20,000/ μ l 未満 |
| stage 5 | 最重症 | 好中球 200/ μ 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/ μ l 未満 血小板 20,000/ μ 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。

5. 疫学

わが国の患者数は約 5000 人と推定されている。1993 年のアンケート調査では人口 100 万人あたりの年間粗罹患率は 21 人であった⁵⁾。ただし、これらの中には再生不良性貧血以外に骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) や PNH などの類縁疾患が含まれていた可能性がある。最近の調査によると、東南アジアにおける人口 100 万人あたりの年間新患者発生数が 4-7 人とされている⁶⁾。したがってわが国の年間新患者発生数も 100 万人あたり 5 人前後と推測される。これは欧米諸国の 2-3 倍の発生率である⁷⁾。日系アメリカ人における再生不良性貧血の発生率は同地域の白色人種の発生率と変わりはないことから、地域による発生率の差は遺伝的素因ではなく、環境の違いによるものと考えられている。発生頻度に性差はなく、年齢別には 10 歳代と 60-70 歳代にピークがある。

6. 病因・病態発生

1) 先天性

(1) Fanconi 貧血

患者の血液細胞では、健常者の細胞に比べて diepoxybutane やマイトマイシン C のような DNA 架橋剤への曝露により著しい染色体断裂が起こる。このため Fanconi 貧血の病態は、DNA2 本鎖架橋に対する修復機構の障害と考えられている。変異遺伝子の種類によって 11 の相補群に分類される。このうち 8 つの相補群の原因遺伝子 (*FANCA*、*FANCC*、*FANCD1/BRCA2*、*FANCD2*、*FANCE*、*FANCF*、*FANCG/XRCC9*、*FANCL/PIF9/POG*) がクローニングされている。それぞれの蛋白の機能はまだよく分かっていない。最近、*FANCD2* が、DNA に障害が生じた際に、乳がん抑制遺伝子である *BRCA1* と共局在することが示された⁸⁾。これは、*FANCD2* 蛋白が DNA 修復に関わっていることを示す有力な証拠と考えられる。Fanconi 貧血の造血幹細胞はこれらの遺伝子異常のためにアポトーシスに陥りやすい。

(2) Dyskeratosis congenita (DC)

皮膚の網状色素沈着、爪の萎縮、粘膜上皮の白板症を特徴とする。中央値で 7 歳までに白血球減少、貧血、血小板減少、再生不良性貧血などを発症する。中には 20 歳を過ぎてから発症する例もある。多くは伴性劣性遺伝を示すが、一部は常染色体優性に遺伝する。Fanconi 貧血と同様に DNA 修復に異常があると考えられている。常染色体優性遺伝例ではテロメラーゼ RNA 遺伝子に変異があり、そのためにテロメア長の短縮がみられる。近年、特発性と考えられていた再生不良性貧血例の一部に、黒人例に偏倚したテロメラーゼ RNA 遺伝子の異常があることが分かり、注目を集めている^{9, 10)}。

2) 後天性

(1) 特発性

造血幹細胞が減少する機序として造血幹細胞自身の質的異常と、免疫学的機序による造血幹細胞の傷害の二つが重要と考えられている¹¹⁾。かつては骨髄支持細胞の異常も発症に関与していると考えられていた。しかし、同種造血幹細胞移植後の再生不良性貧血患者では支持組織がレシピエント由来であるにもかかわらず¹²⁾、ほとんどの例でドナー由来の造血が回復する。このため、現在では骨髄支持細胞の異常が再生不良性貧血の発症に関与している可能性は低いと考えられている。

a. 造血幹細胞自身の異常

これは以下の所見から推測されている。

- ① 再生不良性貧血と診断された患者の中に、細胞形態に目立った異常がないにもかかわらず染色体異常が検出される例¹³⁾や、のちに MDS・急性骨髄性白血病に移行する例¹⁴⁾がある。
- ② MDS の中に、骨髄が低形成で再生不良性貧血と一見区別できないような血液および骨髄所見を呈する例がある¹⁵⁾。
- ③ Fanconi 貧血のように、特定の遺伝子異常によって再生不良性貧血を発症する疾患モデルが存在する。
- ④ 一部の再生不良性貧血患者の顆粒球にクローン性細胞集団 (クロナリティ) が検出される。MDS は単一の異常造血幹細胞に由来するクローン性造血疾患と考えられている。しかし、ヒトアンドロジェンレセプター遺伝子の不活化の偏りを利用した精度の高い方法で末梢血顆粒球を検索すると、再生不良性貧血患者であっても約 3 割の患者でクロナリティが検出される¹⁵⁾。
- ⑤ 特発性の再生不良性貧血と思われていた例の中にヒトテロメラーゼ RNA 遺伝子異常が検出される^{9, 10)}。

b. 免疫学的機序による造血の抑制

免疫担当細胞による造血幹細胞の傷害を示唆する臨床的所見には以下のようなものがある。

- ① 再生不良性貧血患者に対して一卵性双生児の健常ドナーから移植前処置無しに骨髄を移植した場合、約半数にしか造血の回復が得られない。一方、同種骨髄移植に準じた免疫抑制的な移植前処置後に再度骨髄を移植するとほとんどの例に回復がみられる。したがって、患者の体内には、正常造血幹細胞を傷害する免疫機構が存在すると考えられる¹⁶⁾。
- ② 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン anti-thymocyte globulin (ATG) やシクロスポリンなどの免疫抑制療法によって再生不良性貧血患者の約7割に寛解が得られる^{17), 18)}。
- ③ シクロスポリンによって造血が回復した一部の患者は、シクロスポリンの減量によって再生不良性貧血が再燃し、増量によって再寛解に至る¹⁹⁾。

また、免疫学的機序を示唆する検査所見として以下の所見が挙げられる。

- ① 再生不良性貧血では HLA-DRB1*1501 の頻度が高く²⁰⁾、またこの DRB1*1501 を持つ患者はシクロスポリンに反応して改善する確率が高い²¹⁾。

いくつかの臓器特異的自己免疫疾患では、特定の HLA クラス II 遺伝子が疾患の感受性を規定している。わが国の再生不良性貧血患者では、DRB1*1501 と DRB1*1502 の頻度が健常者対照群と比べて有意に高い²²⁾。ただし、免疫抑制療法に対する高反応性と関連しているのは DRB1*1501 だけである。このため、免疫病態による再生不良性貧血の発症には DRB1*1501 が強く関与しており、この DR 分子が呈示しやすい何らかの自己抗原が再生不良性貧血を引き起こしている可能性がある。

- ② 再生不良性貧血患者の約半数に、PNH に特徴的なグリコシルホスファチジルイノシトール(GPI) アンカー膜蛋白欠失血球 (PNH タイプ血球) が検出される²³⁻²⁵⁾。

感度の高いフローサイトメトリを用いて再生不良性貧血患者の末梢血顆粒球や赤血球を調べると、約50%の患者で少数のPNH血球が検出される²⁶⁾。PNHタイプの造血幹細胞は健常者においてもごく少数存在する²⁷⁾。再生不良性貧血患者においてPNHタイプ血球の増加がしばしばみられるのは、PNH型の造血幹細胞の増殖能力が正常形質の造血幹細胞に比べて高いためではなく、GPIアンカー型の膜蛋白を欠失しているPNHタイプの造血幹細胞が細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)の攻撃を免れやすい(エスケープしやすい)ためと考えられている²⁸⁻³⁰⁾。

- ③ 再生不良性貧血患者の骨髄では抗原特異的なT細胞の増殖が顕著である。

T細胞レセプターβ鎖のCDR3サイズ分布解析を行うと、再生不良性貧血患者の骨髄ではいくつかのT細胞ファミリーにおいて、抗原特異的なT細胞の増殖を示すCDR3サイズ分布パターンの偏りが検出される。この偏りは主にCD4陽性T細胞において検出され、免疫抑制療法が奏効すると偏りは解消する³¹⁾。また、CDR3サイズ分布の偏りが骨髄に認められる患者でも、末梢血のT細胞では明らかな偏りは認められないことから、偏りの原因となっているT細胞は骨髄中の何らかの抗原に反応して増殖していると考えられる。

- ④ 一部の再生不良性貧血患者の血清中に、造血幹細胞が高発現している蛋白に対する抗体が検出される。

再生不良性貧血患者の血清と造血幹細胞由来のcDNAライブラリーを用いたserological identification of antigens by expression cloning (SEREX)法により、kinectin³²⁾、diazepam-binding protein-related sequence (DRS)-1³³⁾などに対する自己抗体が検出されている。ただし、これらの抗原に対する免疫反応が再生不良性貧血の発症に関与しているかどうかは明らかではない。

- ⑤ シクロスポリン依存性に造血が回復する患者の骨髄中に、HLA-DR拘束性に造血幹細胞を傷害するCTLが検出される³⁴⁾。

以上の所見から、ウイルス感染などをきっかけとして、造血幹細胞が高発現している自己抗原に対する寛容が破綻し、その結果、造血幹細胞に対するCTLが誘導されるのではないかと考えられる。しかし、そのCTLの標的となる自己抗原はまだ同定されていない。

(2) 薬剤性再生不良性貧血

表3にあげた薬剤のうち、再生不良性貧血との因果関係が明らかなものはクロラムフェニコールである。その他の薬剤についてはチャレンジテストによって因果関係が確認されているわけではないので、再生不良性貧血の誘因であるという確証はない。鎮痛剤や抗生物質などによる再生不良性貧血では、その投薬のきっかけとなった感染症が発症に関与した可能性もある。また、薬剤性の再生不良性貧血であっても、特発性の再生不良性貧血と同様に免疫抑制療法によって改善することがしばしば報告されてい

る。したがって「薬剤性」の判断は慎重に行う必要がある。

(3) 肝炎後再生不良性貧血

A, B, C, などの既知のウイルス以外の原因による急性肝炎発症後 1~3 ヶ月で発症する³⁵⁾。必ずしも肝炎後とは限らず、肝炎と同時に発症することもある。若年の男性に比較的多く重症であることが多い。かつては骨髄移植しか救命手段はないとされていたが、最近では、特発性の再生不良性貧血と同様に免疫抑制療法によって多くの例が改善することが示されている。未知の肝炎ウイルスまたは変性肝細胞に対して誘導された免疫反応が、造血幹細胞上の類似抗原を攻撃するために発症すると想像されている。基本病態は免疫異常による骨髄不全であるが、治療後に 8 番染色体のトリソミーが出現した例も報告されている³⁶⁾。

(4) PNH を伴うもの

再生不良性貧血の経過中に PNH に移行する例と、再生不良性貧血の発病時から PNH の臨床症状を呈するものがある。これらをまとめて再生不良性貧血-PNH 症候群と呼ぶことがある。後者は骨髄不全の強いタイプの PNH として、前者とは区別すべきである。PNH タイプ血球の増加を認めるものの、明らかな溶血を認めない再生不良性貧血患者で PNH タイプ血球が徐々に増加した場合、どの時点から PNH と呼ぶかについては明確な基準はない。一般には網赤血球の増加、LDH・間接ビリルビンの上昇、ハプトグロビン低下、などの溶血の検査所見が明らかになった時点で、再生不良性貧血-PNH 症候群に移行したと判定される。PNH 形質の造血幹細胞が増えるきっかけは前述したエスケープ説が有力である。その後の PNH クローンの著しい増殖には何らかの二次的な遺伝子異常が関与していると考えられているが、その責任遺伝子はまだ同定されていない³⁷⁾。

7. 症 候

1) 自覚症状

主要症状は労作時の息切れ・動悸・めまい、などの貧血症状と、皮下出血斑・歯肉出血・鼻出血などの出血傾向である。好中球減少の強い例では発熱がみられる。軽症・中等症例や、貧血の進行が遅い重症例では無症状のこともある。

2) 他覚症状

顔面蒼白、貧血様の眼瞼結膜、皮下出血、歯肉出血などがみられる。血小板減少が高度の場合眼底出血を認めることがある。

8. 検査所見

1) 末梢血

赤血球、白血球、血小板のすべてが減少する。ただし発病初期には血小板減少のみが先行するため、特発性血小板減少性紫斑病との鑑別が必要となる例もある。貧血は通常正球性であるが、汎血球減少の進行が遅い例では大球性を示す。網赤血球数の増加を伴わないことが特徴である。赤血球には大小不同をみることがあるが特異的な形態異常はない。白血球の減少は顆粒球減少が主体である。重症例では多くの場合リンパ球も減少する。

2) 骨髄穿刺および骨髄生検

有核細胞数の減少、とくに幼若顆粒球・赤芽球・巨核球の著明な減少がみられる。赤芽球が残存している場合には 2 核の赤芽球、巨赤芽球性変化などの軽度の異形成をしばしば認める。重症例であっても部分的に造血巣が残っていることがあるため、たまたま造血巣から骨髄が吸引された場合には骨髄が正形成と誤認されることがある。したがって骨髄の細胞密度を正確に評価するためには、腸骨からの骨髄生検を同時に行う必要がある。ただし、生検を行ったとしても、病理学的に検索できるのはごく一部の骨髄に限られるので、全身の造血能を評価するためには下記の MRI を併用することが望ましい。

3) 染色体分析

細胞形態に異常を認めない典型的な再生不良性貧血であっても全体の 4~11% に染色体異常が認められる¹³⁾。頻度の高い染色体異常は 8 トリソミー³⁸⁾、7 モノソミー³⁹⁾、13q-⁴⁰⁾、6 番染色体の異常⁴¹⁾ などである。異常核型が占める割合は通常 50% 以下である。このうち 7 番染色体の異常は難治性の急性骨髄性白血病に移行するリスクが高いため、異常クローンが少ないうちにできるだけ早く同種造血幹細胞

移植を行う必要がある³⁹⁾。一方、それ以外の染色体異常については通常の再生不良性貧血と同様に免疫抑制療法に反応し、寛解例の中には染色体異常が消失する例もある^{38, 40, 41)}。

4) 血液生化学・血清検査所見

鉄の利用が低下するため血清鉄、鉄飽和率は上昇する。ネガティブフィードバックのため血中エリスロポエチン値、G-CSF 値などが上昇する。抗核抗体や抗 DNA 抗体などの膠原病でみられる自己抗体は通常陰性である。

5) 胸腰椎の MRI

典型的な再生不良性貧血では脂肪髄化のため T1 強調像では均一な高信号となる。造血能を正確に評価するためには脂肪抑制画像を同時に評価することが望ましい。脂肪抑制法には 1. 選択的脂肪抑制法 (CHESS 法など)、2. 非選択的脂肪抑制法 (STIR 法)、3. 水/脂肪信号相殺法の 3 種類がある。近年は 1 を第一選択とする施設が多い。ただし、アーチファクトが入りやすいため、2 の STIR 法が適している場合もある。このためどの撮影法を選択するかについては放射線科医と相談することが望ましい。骨髄造血能の STIR 画像による分類として楠本らは以下の 4 型を提唱している¹²⁾。

- 1 型. 高信号域が極めて少ないもの
- 2 型. 高信号域が椎体周辺にみられる正常パターンと考えられるもの
- 3 型. 高信号域の分布が正常パターンを取らず不均一なもの
- 4 型. 高信号域が増加し分布が均一なもの

1 型は典型的な脂肪髄で、4 型は典型的な細胞髄である。重症再生不良性貧血は 1 型を、骨髄異形成症候群は 3、4 型を取ることが多い。しかし低形成性 MDS は 1 型を取ることがあり、また中等症再生不良性貧血の多くは 3 型を取るため、MRI によって両者を鑑別することは困難である。

6) フローサイトメトリによる CD55 陰性 CD59 陰性 (PNH タイプ) 血球の検出

シングルカラーのフローサイトメトリでは多くの死細胞がカウントされるため、実際の CD55⁻CD59⁻細胞の割合よりも PNH タイプ血球の割合が高く判定されることがある。少数の PNH タイプ血球を正確に定量するためには PE で標識した抗 CD11b 抗体 (顆粒球分画) または抗グリコフォリン A 抗体 (赤血球) と FITC 標識抗 CD55 および抗 CD59 抗体を用いた 2 カラーフローサイトメトリを用いて 10 万個以上の細胞を調べる必要がある²⁶⁾。検出感度は、用いる抗体の種類やゲーティングの方法などによって異なるが、他の陽性検体の混入を避け、死細胞を含まないように十分な注意を払えば、顆粒球で 0.003%以上、赤血球で 0.005%以上の PNH タイプ血球が健常者で検出されることはない。この閾値以上の PNH タイプ血球が検出される再生不良性貧血例は検出されない例に比べて免疫抑制療法に対する反応性が高く、クローン性造血を示す頻度が低い¹⁵⁾。

9. 鑑別診断

表 6 は、骨髄の細胞密度別に再生不良性貧血と鑑別すべき疾患名を示している。これらの中で鑑別が特に問題となるのは、MDS の中でも骨髄が低形成で芽球の割合が少ない不応性貧血 (refractory anemia, RA)、骨髄不全の程度が強い PNH、欧米型の有毛細胞白血病の三つである。

1) 低形成の RA

RA はもともと再生不良性貧血と MDS との境界領域の疾患であるため、中等症の再生不良性貧血との鑑別は特に難しい。微小巨核球や、pseudo-Pelger 核異常を持つ成熟好中球が増加している場合には、その後芽球が増加し、refractory anemia with excess of blasts (RAEB) や急性骨髄性白血病に移行する頻度が高いので、骨髄が低形成であっても RA と診断する¹³⁾。ただし、形態異常をほとんど認めない場合でも 7 番染色体のモノソミーのような予後不良の染色体異常が検出されることがある。このため、良性の骨髄不全 (再生不良性貧血) と悪性の骨髄不全 (MDS) を細胞形態によって完全に区別することは

表 6. 汎血球減少の鑑別診断

| |
|-------------------------------|
| ●骨髄が低形成を示すもの |
| 再生不良性貧血 |
| 低形成の骨髄異形成症候群 |
| 発作性夜間ヘモグロビン尿症の一部 |
| 有毛細胞白血病の一部 |
| 低形成性白血病 |
| ●骨髄が正一過形成を示すもの |
| 一次性の血液異常 |
| 骨髄異形成症候群 |
| 発作性夜間ヘモグロビン尿症の一部 |
| 急性前骨髄球性白血病の一部 |
| 有毛細胞白血病の一部 |
| 骨髄線維症 |
| 二次性の血液異常 |
| 全身性エリテマトーデス |
| 脾機能亢進症 (Banti 症候群, 肝硬変など) |
| 血球貪食症候群 |
| ビタミン B ₁₂ または葉酸の欠乏 |
| 敗血症などの重症感染症 |
| アルコール依存症 |

不可能といっても良い。骨髄細胞に形態異常がある場合でも少数のPNHタイプ血球が検出される例や²⁶⁾、HLA-DRB1*1501を保有している例⁴⁹⁾では免疫学的機序が骨髄不全の発症に関与している可能性が高い。

2) 骨髄不全型のPNH

再生不良性貧血患者の多くの例でPNHタイプ血球の増加が検出されることから、再生不良性貧血とPNHとは共通の免疫病態をもつ類縁疾患と考えられる。その中でもPNHは、何らかの二次性の遺伝子異常のためにPNHタイプの造血幹細胞が異常に増殖した結果、溶血所見が前面に出た状態と考えられる³⁷⁾。PNHに対しては溶血発作に対する治療や鉄の補充など、再生不良性貧血とは異なるケアが必要となる。このため網赤血球の増加、LDHの著増、間接ビリルビンの上昇、血色素尿などが見られる場合にはPNHとして管理すべきである。

3) 有毛細胞白血病

欧米に比べて日本では少ないが、再生不良性貧血の重要な鑑別疾患である。とくに発病早期で脾腫が目立たない段階では中等症再生不良性貧血と間違われやすい。さらに、免疫抑制療法によってある程度改善することがあるため、再生不良性貧血と診断されたまま発症後長期間治療を受けている例もある⁴⁵⁾。骨髄生検で細網繊維の増加がみられた場合には、骨髄中の小リンパ球の表面マーカーをフローサイトメトリで検索し、CD20⁺、CD11c⁺、CD25⁺、CD103⁺、CD5⁻の細胞がないかどうかを確認する必要がある。血清中の可溶性インターロイキン2レセプター値が著増していることも重要な特徴である。

10. 病理

腸骨からの骨髄生検では細胞成分の占める割合が全体の30%以下に減少し、脂肪細胞の割合が増加する。腸骨における造血巣の割合は小児では80%前後であるが年齢と共に低下し、高齢者では健常であっても30%近くに低下することがある。このため低形成の診断には年齢を加味する必要がある。細網線維の増加がみられた場合には再生不良性貧血よりもMDSや有毛細胞白血病を考える。

11. 治療

治療内容の末尾に示す【 】内の数字は、以下の基準にしたがったエビデンスレベルを示している。AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) のEvidence Level定義

Level of Evidence Study Design

| | |
|-----------|---|
| Level Ia | 複数のランダム化比較試験のメタ分析によるエビデンス |
| Level Ib | 少なくとも一つのランダム化比較試験によるエビデンス |
| Level IIa | 少なくとも一つのよくデザインされた非ランダム化比較試験によるエビデンス |
| Level IIb | 少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究によるエビデンス |
| Level III | よくデザインされた非実験的記述的研究による(比較研究や相関研究、ケースコントロール研究など)エビデンス |
| Level IV | 専門家委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床経験によるエビデンス |

なお、ここに記載する治療薬のうちアンダーラインで示す薬剤は保険適応外であることに留意が必要である。それらの治療薬の使用が必要と判断される場合には、当該薬剤について臨床試験等を行っている施設に患者を紹介するなどの対応を考慮することが望まれる。

1) 支持療法

(1) 輸血

貧血や血小板減少の程度が強い場合あるいはそれに伴う中等度以上の臨床症状を認める場合には輸血を考慮する。ただし、輸血は未知の感染症や、血小板輸血に対する不応性を招く危険性があるうえ、同種造血幹細胞移植時の拒絶のリスクを高めるので必要最小限にとどめるべきである。また、マイナー組織適合抗原による感作を防ぐ作用があるとされているので、すべての輸血製剤に放射線照射を行う⁴⁶⁾。

a. 赤血球輸血

貧血に対する赤血球輸血の施行はヘモグロビン値を7 g/dl以上に保つことが一つの目安になる。ただし、7 g/dl未満であっても輸血を必要としない場合もある。輸血の適応はヘモグロビン値だけではなく、患者の自覚症状や頻脈、心肥大などの他覚所見、および社会生活の活動状況によって決める必要

がある。

b. 血小板輸血

致命的な出血を避けるためには血小板数を $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上に保つことが望ましい。しかし、予防的な血小板輸血は抗 HLA 抗体の産生を促し、血小板輸血に対する不応性を誘発する。このため、血小板数が $5 \text{ 千}/\mu\text{l}$ 以上あって、出血症状が皮下出血程度の軽微な場合には血小板輸血の適応とならない。ただし、血小板数が $5 \text{ 千}/\mu\text{l}$ 前後ないしそれ以下に低下する場合には、重篤な出血をみる頻度が高くなるので、計画的に血小板輸血を行い、血小板数を $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上に保つように努める。実際にはこの値に維持することが困難なこともある。なお、発熱や感染症を合併している場合は出血傾向が増悪することが多いので、血小板数を $2 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上に保つように計画的に血小板輸血を行う。

予防的な血小板輸血を行うかどうかの判断の参考になるのが網赤血球数である。血小板数が $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 未満であっても、網赤血球数が $2 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上ある場合には経験的に大きな出血は起こりにくい。逆に、網赤血球数が $2 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 未満の場合には出血のリスクが高いため、血小板数が $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 未満の場合には予防的な血小板輸血を考慮する【IV】。

輸血後の血小板上昇が予想よりも少ないときには抗 HLA 抗体の有無をチェックし、陽性であった場合には HLA 適合ドナーからの血小板輸血を手配する。

c. 顆粒球輸血

かつての顆粒球輸血は感染症のコントロールには無力であったが、G-CSF によって末梢血に動員した大量の顆粒球を輸血した場合には効果があることが示されている⁴⁷⁾。健常者に G-CSF を投与することの安全性が確立されていないことや、顆粒球採取を目的とした G-CSF の使用に保険適応がないことなどの問題はあがあるが、最重症患者が重症感染症を起こし、適切な抗生剤・抗真菌剤投与に反応しない場合には考慮すべき治療法である。

(2) 造血因子

好中球が $500/\mu\text{l}$ 以下の場合には重症感染症の頻度が高いため G-CSF 投与の適応がある。G-CSF 投与後はほとんどの例で好中球が増加するが効果は通常一時的である⁴⁸⁾。エリスロポエチンは一部の例で赤血球輸血の頻度を減らす効果のあることが示されているが保険適応はない。まれではあるが、G-CSF の長期投与によって 2 系統以上の血球が回復した例が報告されている^{49, 50)}。ただし、G-CSF の長期投与は 7 番染色体のモノソミーを伴う MDS や急性骨髄性白血病の発症を促す可能性があるため、最近では勧められていない³⁶⁾。

(3) 鉄の除去

頻回の赤血球輸血によるヘモクロマトーシスの発症を防ぐ方法としてメシル酸デフェロキサミン (デスフェラル) の投与がある。デフェロキサミンは半減期が短いため、効率よく鉄を除去するためには大量 (15 mg/kg/日) を週 5 日皮下投与する必要がある⁵¹⁾。血小板の少ない再生不良性貧血患者では、皮下注射を連日行うことは容易ではない。一方、点滴投与によってヘモクロマトーシスを防げるという確かなデータは存在しない。

最近開発され、現在わが国でも臨床試験中の経口鉄キレート剤 ICL670 は 1 日 1 回内服するだけで数 10 mg の余剰鉄が便中に排泄されるため、頻回輸血に伴うヘモクロマトーシスを予防できる可能性がある⁵²⁾。

2) 造血回復を目指した薬物療法

造血回復を目指す治療として①免疫抑制療法、② 蛋白同化ステロイド療法、③造血幹細胞移植がある。図 1、2 は重症度別の治療指針を示している。いずれの治療法にも副作用があるので、実際の治療の対象になるのは表 5 の重症度分類のうち stage 3~5 の例か、あるいは stage 2 のうち汎血球減少が進行する例である。

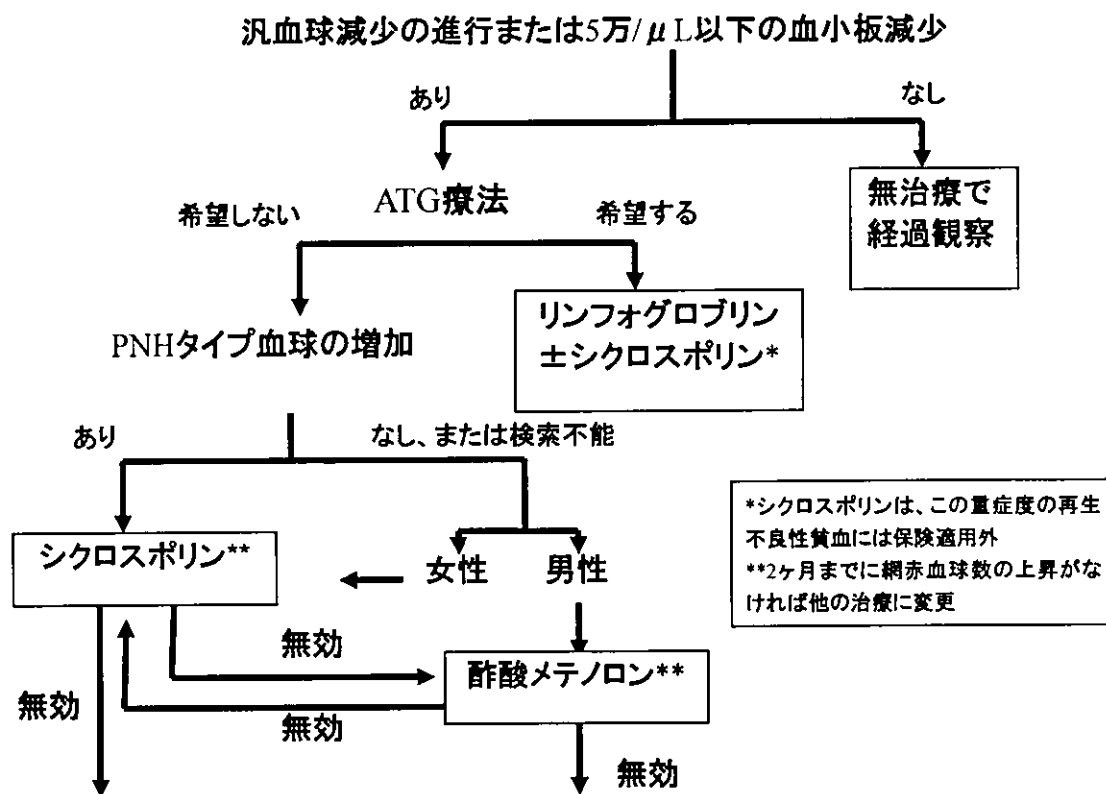


図1. stage 1および2に対する治療指針

(1) stage 1および2 (旧分類の軽症と、輸血を必要としない中等症)

この重症度の再生不良性貧血に対しては大規模な臨床試験は皆無である。ウマ ATG は治療期間が短いという長所があるが、治療のために入院や血小板輸血を必要とすることが問題である。ATG 治療を希望しない患者に対しては以下の治療方針が勧められる。従来行われていた副腎皮質ステロイド療法は毒性に比して有効率が低く、またそれに代わる治療が存在するため用いるべきではない³⁾。

a. 血球減少が進行せず、血小板数が5万/ μ L以上で安定している患者

無治療で経過を観察する【IV】。

この重症度であれば日常生活に支障を来すことはない。また、再生不良性貧血には自然治癒も起こりうるので経過観察が望ましい。

b. 血球減少が進行するか、汎血球減少が安定していても血小板数が5万/ μ L以下に低下している患者

シクロスポリン (CsA、この重症度では保険適応外) 4~5 mg/kg または酢酸メテノロン (プリモボラン) 10~20 mg/kg を投与する【IV】。ただし、患者があえて治療を希望しない場合には、stage 3 となるまで無治療で経過をみても良い。

CsA は、この重症度の患者では単剤で約 50% に効果を発揮する。効果があるかどうかの判定に要する期間 (2~3 ヶ月) がプリモボランに比べて短く、かつ 4 mg/kg 以下の投与量であれば、腎障害や男性化のような不可逆的な副作用は通常認めないため、特に女性患者に対してはプリモボランより先に試みるべきである【IV】。末梢血中に PNH タイプ血球がわずかに増加している場合にはさらに高い奏効率が期待できるので、男性患者であっても CsA を先に試みる【IV】²²⁾。

投与量は、血中トラフ濃度が 150~250 ng/ml となるように調整する。個人差はあるが成人患者では通常 4~5 mg/kg でこの濃度に到達する。ただし、小児患者でこの濃度を維持しようとすると腎機能障害や溶血をしばしば認めるので注意が必要である。投与中は血清クレアチニンを頻回に測定し、投与前値の 150% 以上に上昇した場合には投与量を半量または 4 分の 3 量に減量する。その他、高血圧、間接ビリルビンの上昇などにも注意を要する。

蛋白同化ステロイドに関するこれまでの臨床試験成績はほとんどが 1~5 mg/kg という大量投与に関するものである。この量を投与された患者では約 30% に効果がみられるとされている⁵³⁾。保険で認められている最大投与量 (20 mg/日) の治療効果をみた報告はないが、実際には 10~20 mg/日の投与量で

あっても有効例では十分な効果が得られる【IV】。また、この投与量では、肝障害を始めとする深刻な副作用を認めることは稀である。ただし、女性患者では 10 mg/日以上以上の投与を長期間続けると不可逆的な男性化が起こりうるため、投与前に副作用に関する十分な説明を行い、同意を取得する必要がある。

治療効果があるかどうかは 2 週間に 1 回の採血によってチェックする。有効例では最初に網赤血球が増加することが多いので、毎回網赤血球数を測定し絶対数 (/ μ L) の推移を評価するようにする。これらの薬剤の投与中にさらに血球減少が進行し、輸血の必要性や出血傾向が出現した場合には、漫然と投薬を続けることは避け、重症度が stage 3 以上の治療方針に準じて治療を変更する。

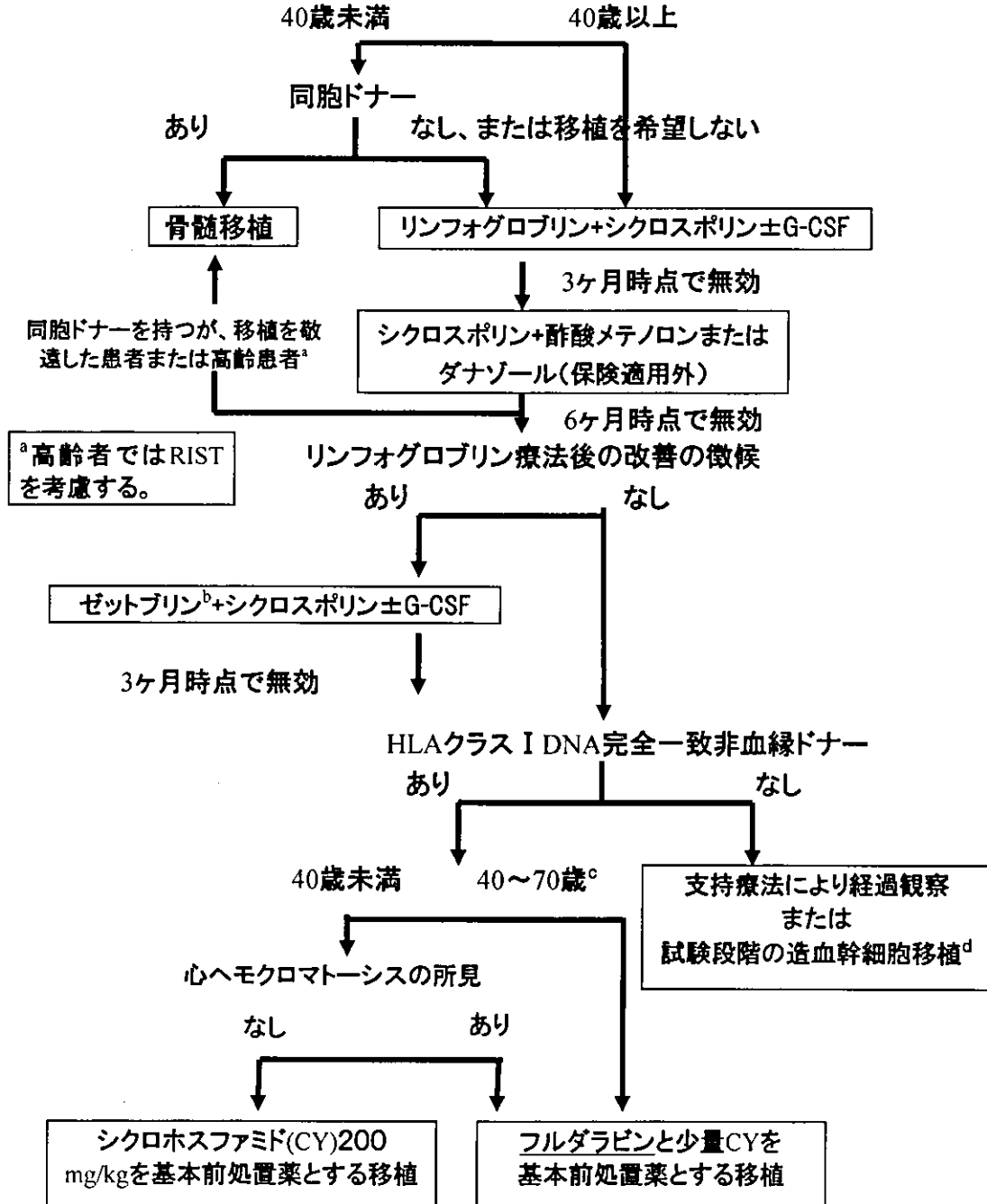


図2. stage 3~5に対する治療指針

^c移植が困難な場合は支持療法により経過を観察

^dHLA部分一致非血縁または血縁ドナーからの骨髄移植または臍帯血移植

(2) 重症度が stage 3 以上の再生不良性貧血 (旧分類の中等症のうち輸血を必要とする例と重症例)

a. 40 歳未満で HLA 一致同胞のいない患者と 40 歳以上の患者

ウマ ATG (リンフォグロブリン、15 mg/kg 5 日間) とシクロスポリン 6 mg/kg の併用療法を行う【I b】^{55) 56) 57)}。ATG によるアレルギーを防ぐため、ATG 投与中はメチルプレドニゾンまたはプレドニゾン 1~2 mg/kg/日 を併用し、以後漸減する。シクロスポリン開始後は速やかに血中濃度を測定し、トラフ濃度が 150~250 ng/ml となるように投与量を調整する。この治療によって約 7 割が輸血不要となり、8 割に長期生存が得られる。好中球数が 200/ μ L 以上の場合 G-CSF は必ずしも併用しなくても良い【I a】^{55) 57)}。200/ μ L 以下の例に対してはグラン 400 μ g/m² またはノイトロジン 5 μ g/kg を一定期間 (~3 ヶ月) 併用する【III】^{55) 58)}。

ウサギ anti-T lymphocyte globulin (ATG、ゼットプリン) は、再生不良性貧血に対する初回治療薬としてのエビデンスに乏しい。最近ロシアで行われた比較試験において寛解導入率がウマ ATG (ATGAM) より劣っていた⁵⁹⁾【I b】。したがって、初回治療にウサギ ATG を用いるのは、ウマ蛋白にアレルギーを示す例に限るべきであろう。

40 歳以上の患者では、HLA 一致同胞ドナーからの骨髄移植後長期生存率が 40% 台にとどまっているため、免疫抑制療法が優先される【IV】。

a-1. CsA を併用することの重要性

重症再生不良性貧血においては、ATG は単剤で投与するよりも CsA を併用した方が寛解導入率が高く、かつ failure-free の生存率も高い⁶⁰⁾【I b】。ただし、CsA 併用の効果は非重症例では確認されていない。したがって、ATG と CsA の併用療法は骨髄移植の絶対適応例を除く重症再生不良性貧血における標準的な治療方法であるが、stage 3 の非重症例においては ATG 単剤でもよい可能性がある。

CsA は 5~6 mg/kg/日 を ATG の投与初日から 6 ヶ月以上経口投与する。投与量は血中トラフ濃度が 150~250 ng/ml となるように調整する。血球数が回復傾向にある間は投与を続け、血球数の上昇が頭打ちとなり、3 ヶ月以上変化が見られない場合には 1 mg/kg 減量する。3 ヶ月経過をみて血球数の低下がみられない場合にはさらに同量を減量する。このようにして減量すれば、大部分の例で寛解を維持したまま CsA を中止することができる【IV】。

a-2. 併用するプレドニゾロンの投与量

プレドニゾロンの併用量は 1 mg/kg と 5 mg/kg の比較試験が行われ、1 mg/kg で十分であることが示されている⁶¹⁾【I b】。2 mg/kg/日のメチルプレドニゾロンを day 1~5 に投与した場合、その後はプレドニゾン経口 1 mg/kg を day 6~day 14、0.5 mg/kg を day 15~day 21、0.2 mg/kg を day 22~day 28 のように投与する【IV】。血清病の徴候がみられた際には減量の速度を落とす。

a-3. G-CSF の併用

G-CSF の併用は好中球数の回復を促進するものの、生存率には影響を与えないことが複数の臨床試験により示されている^{55) 57)}。ただし、治療後に感染症の併発が疑われる場合には速やかに併用して好中球の回復を促すべきである。100 日までの投与であれば MDS への移行を促進することはないことが、これまでの比較試験により示されている^{55) 57) 62)}。また、わが国の小児および成人の臨床試験成績から、G-CSF の併用により再発率が低下する傾向が示されている⁵⁵⁾ (寺村正尚ら、未発表データ)。一方、長期間の大量投与によって 7 モノソミーが高頻度に出現することがいくつかの報告によって示されている³⁹⁾。また、G-CSF の長期投与が 3 血球系統の回復を促すという確かな証拠はないので、長期投与は避けるべきである【IV】。

イタリアの成績によると、G-CSF の投与後に好中球数が 500/ μ L を超えない場合、40% 台の生存率しか期待できないことから、G-CSF の投与は予後不良群を見出す上で意義があるとされている⁵⁸⁾。一方、日本の小児再生不良性貧血治療研究会の検討ではこのような傾向は観察されていない⁵⁵⁾。

ATG 投与後 1~2 ヶ月はリンパ球減少のため、真菌、ニューモシスチス・カリニ、結核、帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルスなどの感染症を起こしやすい。これらによる感染症の有無を定期的にモニターし、感染の徴候がみられた場合には直ちに治療を開始する。

b. 40 歳未満で HLA 一致同胞を有する患者

この年齢層の患者では、骨髄移植後の生存率が 86%~100% である。免疫抑制療法によってもこれに近い生存率が報告されているが、再発、輸血、MDS への移行などの問題なしに生存する確率は 50% 前後である。したがってこの年齢層の患者では HLA 一致同胞からの骨髄移植が第一選択の治療である【IV】。

b-1. 移植前処置

ヨーロッパではシクロホスファミド (CY) 大量 (50 mg/kg/日を4日間) 単独、またはウサギATG (サイモグロブリン 2.5 mg/kgを4日間)、ウサギALG (ゼットブリン、30 mg/kgを3日間または4日間) との併用が用いられている⁶³⁾。日本では、サイモグロブリンは国内では保険薬として承認されていないため、輸入業者を介して購入 (約50万円) する必要がある。すでに治療試験は終了しており、保険薬として申請の手続きが進められているが、平成17年3月現在、承認の見通しはたっていない。また、ゼットブリンについても移植前処置としての使用は保険で認められていない。さらに、ヨーロッパで移植前処置として用いる場合、わが国で再生不良性貧血治療に認められている一日投与量 (25 mg/kg) の3~5倍量 (約300万円) を用いていることにも注意が必要である。

一方、日本の小児再生不良性貧血治療研究会の検討ではCY+サイモグロブリンの前処置を用いた場合、拒絶や混合キメラが高頻度に起こることが明らかにされている。これに対して、平成16年度に「特発性造血障害に関する調査研究班」において岡本らにより行われた成人再生不良性貧血患者の全国調査では、CY+ATGとCY+照射レジメンとの間で拒絶の頻度に有意差はみられていない。

再生不良性貧血に対する移植前処置としてもっとも強いエビデンスを持っているのはアブジョン社のウマATG (ATGAM) である。シアトルグループは、このATG 30 mg/kgを3日間 (計90 mg/kg) 使用することにより、拒絶率を4%に下げることができたと報告している⁶⁴⁾。ただし、最近の国際骨髄移植登録による多数症例の解析では、CY 200 mg/kgにATGを併用することの有用性は確認されていない⁶⁵⁾。リンフォグロブリンはATGAMとほぼ同じ力価を持つとされているが、再生不良性貧血治療に認められている投与量は15 mg/kgを5日間 (計75 mg/kg) のみである。リンフォグロブリンも移植前処置としての使用は保険で認可されておらず、保険適応外として90 mg/kgを使用しようとすると100万円強が必要である。

ATGの使用が保険診療として認められていないため、わが国ではCYに加えて全リンパ節照射 (total lymphoid irradiation, TLI)⁶⁶⁾や少量の全身放射線照射 (total body irradiation, TBI) がしばしば用いられている。しかし、フランスやアメリカの検討により、放射線照射レジメンを受けた患者では固形腫瘍のリスクが、非照射レジメンを受けた患者に比べて有意に高いことが示されている⁶⁷⁾。このため、ATGが使用できない状況において照射レジメンを用いる際には、発癌のリスクについて十分に説明し同意を得る必要がある。ただし、日本の小児再生不良性貧血治療研究会の検討では、照射レジメン後に固形腫瘍を発症した例は観察されていない。また、前述の成人患者を対象とした「特発性造血障害に関する研究班」の全国調査でもCY+ATG後、CY+照射レジメン後の二次発がんの頻度はそれぞれ3.3%、2.0%と有意差はみられなかった。ただし観察期間が短いため、頻度が低く出ている可能性がある。

以上のように、HLA一致同胞からの移植における至適前処置はまだ定まっていない。現在小児再生不良性貧血治療研究会ではフルダラビン+シクロホスファミド+胸腹腔内リンパ節照射 (thoracoabdominal irradiation, TAI) またはTLIによる移植前処置の有用性が検討されている。

b-2. 移植細胞ソース

末梢血幹細胞移植 (PBSCT) には、処理血液量を増やすことによって十分な移植細胞数を確保できるというメリットがあるため、再生不良性貧血の移植においても末梢血幹細胞の使用頻度が増えつつある。しかし、最近のヨーロッパ骨髄移植グループ (EBMT) および国際骨髄移植登録 (IBMTR) の解析によると、末梢血幹細胞移植を受けた患者では、骨髄移植を受けた患者に比べて慢性GVHDの頻度が増えるため生存率が有意に低下すると報告されている⁶⁸⁾。日本造血細胞移植学会に登録された106例の解析においても、PBSCTを受けた37例の生存率 (74.5%) は、骨髄移植を受けた患者69例の生存率 (90%) に比べて低い傾向がみられた。したがって、①ドナーの骨髄採取が困難な場合、②ドナーの体重が患者体重と比較して著しく軽い場合、③移植後早期に重症感染症を発症する可能性が極めて高い場合、などを除き、再生不良性貧血に対する移植には末梢血幹細胞ではなく骨髄を用いるべきである【Ⅲ】。

c. 初診時より好中球が0に近く、G-CSF投与後も好中球が増えない劇症型

この重症度の患者は通常来院時から感染症を合併している。抗菌薬や抗真菌薬によって感染症を抑えられた小児例では、免疫抑制療法により約6割に寛解が得られる【Ⅳ】。しかし、成人患者では感染症の制御が困難であるため免疫抑制療法に踏み切れないことが多い。感染症を抱えながらATGを受けた結果、早期死亡を来した例も散発的に報告されている。したがって、一定期間G-CSFを投与したのちも好中球がまったくみられず、感染症をコントロールできない場合には代替ドナーからの移植を含めたreduced-intensity stem cell transplantation (RIST)も考慮する必要がある【Ⅳ】。

d. 免疫抑制療法無効例に対する治療

ヨーロッパの検討では、初回のウマ ATG 後 3 ヶ月までに反応が得られなかった患者に対して 2 回目のリンフォグロブリン⁶⁹⁾またはサイモグロブリン⁷⁰⁾を投与することにより、それぞれ 64%、77%の患者に寛解が得られることが示されている。

日本では、初回 ATG+CsA 無効例に対する ATG 再投与の効果が小児再生不良性貧血治療研究会で検討されているが、その中間解析によると有効率は 10%以下であった。また、「特発性造血障害に関する研究班」参加施設を対象として浦部らが行った全国調査でも、初回 ATG 無効例における ATG 再投与の有効率は 17% (2/12) であった。また、ゼットブリンの市販後調査では、リンフォグロブリン無効例におけるゼットブリンの有効率も同様に 17% (3/18) と低値であった。したがって、リンフォグロブリン無効例に対して二度目の ATG 療法を行う際には、初回 ATG 療法後に何らかの改善の徴候が見られた例を対象として、臨床試験として実施すべきである【IV】。

ヨーロッパで効果が確立されているサイモグロブリン療法や、リンフォグロブリンの再投与を行っていく現状では、無効例に対して早めに次の手を打つことが望まれる。ATG+CsA 療法有効例の約 8 割は 3 ヶ月までに何らかの改善の徴候を示すので、これまでに網赤血球や好中球の増加が全くみられない例に対してはプリモボラン 10 mg~20 mg/日を併用する【VI】。男性化のため蛋白同化ステロイドを使用していく女性患者に対しては、状況が許せばダナゾール (保険適応外) 300 mg/日を投与する。

d-1. 二度目の ATG 療法

ヨーロッパでは初回の ATG 後 3 ヶ月の時点で無効の場合に、二度目の ATG 投与が推奨されている。実際には 3 ヶ月以降に改善する例がかなりあるので、二度目の ATG を行うまで少なくとも 6 ヶ月は待つべきである【IV】。

使用する製剤として保険適応があるのはゼットブリンのみである。ただし、有効率は他の ATG 製剤よりも劣っている可能性があるため、状況が許せば、リンフォグロブリンを再投与するか、個人輸入したサイモグロブリンを使用する。ウマ製剤の複数回投与は重篤なアレルギー反応を誘発する可能性があるが、ヨーロッパの報告や、前述した浦部らの調査では、ウマ- ウマの再投与でも重篤な副作用は認められていない。ただし、再投与は原則禁忌とされているので、施設内の倫理審査を受ける必要がある。また、単一施設のトライアルではなく、多施設による臨床試験として実施し、有効性と毒性を明らかにすることが望ましい。

d-2. 蛋白同化ステロイドの追加投与

前述したように ATG 後 3 ヶ月までに改善の徴候が全くなかった例では、その後寛解が得られる可能性は低いので、遅くとも 4 ヶ月目からプリモボラン 10~20 mg/日を併用することが望ましい【VI】。ただし、非重症例の治療で述べた男性化の副作用があるため、女性患者に対しては十分な説明が必要である。免疫抑制療法不応性または遅反応性の再生不良性貧血における蛋白同化ステロイドの効果についてはまとまった成績は存在しない。

状況が許せばダナゾール 300 mg/日分 3 (保険適応外) を投与する【IV】。ダナゾールには、プリモボランに比べて男性化の副作用が弱く、効果発現までの期間が短いという特長がある。金沢大学病院と関連施設における経験では、免疫抑制療法が無効であった女性患者における有効率は約 50%であった。「特発性造血障害に関する研究班」における臨床試験では、評価可能な 12 例中男性患者 2 例 (17%)、女性患者 3 例 (100%)、全体では 42%に血球数の上昇がみられた。12 週間の投与期間中、重篤な副作用はみられなかった。

d-3. 非血縁ドナーからの骨髄移植

わが国では 10 歳未満の小児例を除いて HLA 一致非血縁ドナーからの骨髄移植の成績は 60%前後にとどまっている。ただし、発症から移植までの期間が短い例では生存率が高い傾向がみられている。このため、これまでに述べた治療のすべてが無効と判断され、年齢や全身状態が許す場合には速やかにドナー検索を開始し、ドナーが得られれば移植を考慮する【IV】。

ドナーは、HLA の 6 座が DNA レベルですべて一致しているか、HLA-DRB1 のみの不一致であることが望ましい【IV】。

移植前処置は標準的なものは存在しない。患者が 40 歳以下で、赤血球と血小板の輸血回数が 20 回以下の (ヘモクロマトーシスがない) 場合には、シクロホスファミド 200 mg/kg とサイモグロブリンまたはゼットブリンに低線量の TBI や TLI が用いられている^{18, 71)}。しかし、至適な ATG の種類や量、TBI、TLI の量などについては日本ではほとんど検討されていない。

日本人では移植後の急性 GVHD の頻度が低い分、拒絶のリスクが高いため、欧米で必要十分とされている 2 Gy⁷¹⁾ の TBI では拒絶を防げない可能性がある。小児再生不良性貧血治療研究会では CY (200 mg/kg)+TBI (5 Gy)+ATG が推奨されている。ただし、前述した岡本らの調査によると、日本人成人に対する CY+ATG 後の HLA 適合同胞間移植では、拒絶や混合キメラに至る頻度が小児ほど高くはないようである。2 Gy を超える TBI は成人患者では毒性が強いため、至適照射線量については今後慎重に検討していく必要がある。

輸血回数が多く、ヘモクロマトーシスを合併している例や、年齢が 40 歳以上の例では、大量 CY による心毒性やその他の臓器障害が問題となる。このため、フルダラビン (Flu) を併用して CY の投与量を減少する試みが行われている⁷²⁾。現在ヨーロッパでは、Bacigalupo らが開発した Flu (150 mg/m²) +CY (1200 mg/m²) +サイモグロブリン (7.5 mg/kg) +TBI (2 Gy) による移植前処置の有用性が検討されている。日本の小児再生不良性貧血治療研究会では、CY+ATG+TBI と Flu+CY+ATG+TAI の比較試験が行われており、ともに好成績が得られている。

心ヘモクロマトーシスの程度は近年 MRI によってかなり正確に評価できるので⁷³⁾、CY 200 mg/kg を基本薬とするか、あるいは少量 CY と Flu を基本薬とするかの判断の指標になる可能性がある。

d-4. その他の代替ドナーからの骨髄移植

骨髄バンク内に HLA 一致ドナーが見出せない患者に対して、小児領域では血清学的 HLA I 座不一致非血縁ドナーが試みられ、好成績が得られている。成人領域では、再生不良性貧血に対する臍帯血 RIST⁷⁴⁾ や、低リスク MDS に対する HLA ハプロタイプ不一致母からの RIST の成功例⁷⁵⁾ が報告されているが、いずれも例数が少ないため、現時点での評価は困難である。これらの代替ドナーからの移植は多施設による臨床試験として行い、その有用性を明らかにする必要がある。

d-5. 免疫抑制療法が有効であったがその後再発した患者

初回 ATG 療法が有効であった例の約 3 割に再生不良性貧血の再発が認められる。ヨーロッパの成績では、初回ウマ ATG 後再発例に対するリンフォグロブリンの有効率は 61%であった⁷⁶⁾。浦部らの調査では、初回のリンフォグロブリンが有効であった 22 例の再発例のうち 10 例 (45%) にリンフォグロブリンの再投与が有効であった。一方、同じく初回のリンフォグロブリン後に再発しゼットプリンを投与された 13 例のうち寛解が得られたのは 5 例 (28%) であった。日本臓器社の市販後調査によれば、リンフォグロブリン有効例におけるゼットプリンの有効率は 40% (6/15) であった。したがって、再発例に対しては保険適応のあるゼットプリンを投与するか、条件が許せばリンフォグロブリンを再投与する【IV】。

12. 予 後

軽症・中等症の中には、汎血球減少があってもまったく進行しない例や自然に回復する例もある。かつては、重症例は汎血球減少が進行し、支持療法のみでは半年で 50%が死亡するとされていた。最近では抗生物質、G-CSF、血小板輸血などの支持療法が発達し、免疫抑制療法や骨髄移植が発症後早期に行われるようになったため、約 7 割が輸血不要となるまで改善し、9 割近くに長期生存が期待できる。ただし、好中球数 0 の劇症型で感染症がコントロールできない成人患者では、免疫抑制療法が施行できないまま感染症のため死亡する例が多い。

1) ヘモクロマトーシス

一部の重症例や発症後長期間を経過した患者は免疫抑制療法によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血を必要とする。赤血球輸血が度重なるとう糖尿病・心不全・肝障害などのヘモクロマトーシスの症状が現れる。心室性の不整脈にはとくに注意が必要である。今後、経口鉄キレート剤が使用可能になることによってヘモクロマトーシスの発症頻度が減少することが期待される。

2) 二次性のクローン性異常

再生不良性貧血の一部の例は経過観察中に MDS や急性骨髄性白血病に移行することが知られている。免疫抑制療法により改善した長期生存患者の約 5~10%が MDS、その一部が急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) に移行し、10~15%が PNH に移行するとされている^{11) 77)}。これに対して、わが国の小児再生不良性貧血治療研究会の成績では、109 例中 MDS か AML に移行した例は観察期間の中央値 72 ヶ月で 5 例 (4.9%) のみであった⁷⁸⁾。また、小峰班で行われた免疫抑制療法施行例の後方視的検討でも、観察期間の中央値 34 ヶ月で MDS または AML に移行した例は 199 例中 2 例 (1%) のみであった (山崎宏人ら、未発表データ)。したがってわが国の再生不良性貧血患者では欧米に比べて MDS・AML

に移行する頻度が低い可能性がある。ただし観察期間が比較的短いため、欧米との差を論じるためには今後の検討が必要である。

二次性 MDS の中では 7 番染色体のモノソミーを持つ MDS は極めて予後が悪い。7 番染色体の異常は、G-CSF を長期投与された患者や、発病時に汎血球減少が高度であった患者に出現しやすい³⁹⁾。したがって、このようなリスクの高い患者に対しては骨髄の染色体分析や、末梢血顆粒球を対象とした FISH 解析を定期的に行い、7 番染色体のモノソミーが検出された際には速やかに同種造血幹細胞移植を行う必要がある。

13. 今後に残された問題点と将来展望

1) 疫学

わが国における再生不良性貧血の年間新患者発生数が十分に把握されていないことが問題である。これを明らかにするためには、各都道府県から特定疾患として新規に申請された再生不良性貧血症例について、臨床個人調査票と（可能であれば主治医から得た）患者情報を吟味し、診断や治療の妥当性を検討することが望まれる。

2) 診断

厚生労働科学研究費補助金「特発性造血障害に関する調査研究班」が、日本血液学会および日本臨床血液学会の会員に対して新規発症患者の全例登録を呼びかけ、臨床情報や骨髄標本のセントラルレビューを通して診断の妥当性を検証する。また、PNH タイプ血球の増加、HLA-DRB1*1501 の有無、自己抗体の存在などの免疫病態のマーカーを治療前に全例で検索し、免疫抑制療法の治療効果と相関するか否かを前方視的に検討する。

3) 治療

- ①. 初回 ATG 不応例に対する ATG 再投与の有効性を臨床試験により明らかにする。
- ②. 照射レジメンにより造血幹細胞移植を受けた患者における二次発がんの実態を全国調査により明らかにする。
- ③. フルダラビンを基本前処置薬とする非血縁者間骨髄移植の有用性を明らかにする。

参考文献

1. 小峰光博. 特発性造血障害に関する調査研究班 平成 15 年度総括・分担研究報告書 29-33, 2004
2. Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood* 73:391-396, 1989
3. Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, Gordon-Smith EC, Keidan AJ, Martin A, McCann SR, Mercieca J, Oscier D, Roques AW, Yin JA. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 123:782-801, 2003
4. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon-Smith EC, Gale RP, Rapoport JM, Storb R. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood* 48:63-70, 1976
5. 清水博幸, 松下陽子, 溝口秀昭. 再生不良性貧血全国有病者数調査. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班平成 5 年度研究業績報告書:88-89, 1994
6. Issaragrisil S, Chansung K, Kaufman DW, Sirijirachai J, Thamprasit T, Young NS. Aplastic anemia in rural Thailand: its association with grain farming and agricultural pesticide exposure. Aplastic Anemia Study Group. *Am J Public Health* 87:1551-1554, 1997
7. Heimpel H. Epidemiology and aetiology of aplastic anemia. Cambridge: Cambridge University Press; 2000
8. Garcia-Higuera I, Taniguchi T, Ganesan S, Meyn MS, Timmers C, Hejna J, Grompe M, D'Andrea AD. Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. *Mol Cell* 7:249-262, 2001
9. Shen JB, Tang JY, Zhao JC, Pan C, Chen J, Zhou X, Wang YP. Telomerase activity and its correlation with the proliferative potential of bone marrow in aplastic anemia in children. *Acta Haematol* 107:208-212, 2002
10. Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, Chanock SJ, Nunez O, Sloand E, Young NS. Mutations

- of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 102:916-918, 2003
11. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 336:1365-1372, 1997
 12. Awaya N, Rupert K, Bryant E, Torok-Storb B. Failure of adult marrow-derived stem cells to generate marrow stroma after successful hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 30:937-942, 2002
 13. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, Ramberg R, Doney K, Sale GE, Thomas ED. Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anemia. *Exp Hematol* 15:1134-1139, 1987
 14. de Planque MM, Bacigalupo A, Wursch A, Hows JM, Devergie A, Frickhofen N, Brand A, Nissen C. Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin. Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 73:121-126, 1989
 15. Ishiyama K, Chuhjo T, Wang H, Yachie A, Omine M, Nakao S. Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood* 102:1211-1216, 2003
 16. Hinterberger W, Rowlings PA, Hinterberger-Fischer M, Gibson J, Jacobsen N, Klein JP, Kolb HJ, Stevens DA, Horowitz MM, Gale RP. Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 126:116-122, 1997
 17. Champlin R, Ho W, Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial. *N Engl J Med* 308:113-118, 1983
 18. Kojima S, Matsuyama T, Kato S, Kigasawa H, Kobayashi R, Kikuta A, Sakamaki H, Ikuta K, Tsuchida M, Hoshi Y, Morishima Y, Kodera Y. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 100:799-803, 2002
 19. Nakao S, Yamaguchi M, Shiobara S, Yokoi T, Miyawaki T, Taniguchi T, Matsuda T. Interferon-gamma gene expression in unstimulated bone marrow mononuclear cells predicts a good response to cyclosporine therapy in aplastic anemia. *Blood* 79:2532-2535, 1992
 20. Nimer SD, Ireland P, Meshkinpour A, Frane M. An increased HLA DR2 frequency is seen in aplastic anemia patients. *Blood* 84:923-927, 1994
 21. Nakao S, Takamatsu H, Chuhjo T, Ueda M, Shiobara S, Matsuda T, Kaneshige T, Mizoguchi H. Identification of a specific HLA class II haplotype strongly associated with susceptibility to cyclosporine-dependent aplastic anemia. *Blood* 84:4257-4261, 1994
 22. Sugimori C, Chuhjo T, Wang H, Feng X, Nakao S. Roles of HLA-DR15 alleles in the immune mechanisms of acquired aplastic anemia: methods of contribution differ between DRB1*1501 and DRB1*1502. *Blood* 102: 508a, 2003
 23. Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobhaci ML, Jonveaux P, Vu T, Bazarbachi A, Carosella ED, Sigaux F, Socie G. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. *Blood* 85:1354-1363, 1995
 24. Maciejewski JP, Follmann D, Nakamura R, Sauntharajah Y, Rivera CE, Simonis T, Brown KE, Barrett JA, Young NS. Increased frequency of HLA-DR2 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the PNH/aplastic anemia syndrome. *Blood* 98:3513-3519, 2001
 25. Wang H, Chuhjo T, Yamazaki H, Shiobara S, Teramura M, Mizoguchi H, Nakao S. Relative increase of granulocytes with a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype in aplastic anaemia patients: the high prevalence at diagnosis. *Eur J Haematol* 66:200-205, 2001
 26. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* 100:3897-3902, 2002
 27. Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan K, Luzzatto L. Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:5209-5214, 1999
 28. Young NS. The problem of clonality in aplastic anemia: Dr Dameshek's riddle, restated. *Blood*