

- 79:1385-1392, 1992
29. Murakami Y, Kosaka H, Maeda Y, Nishimura J, Inoue N, Ohishi K, Okabe M, Takeda J, Kinoshita T. Inefficient response of T lymphocytes to glycosylphosphatidylinositol anchor-negative cells: implications for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 100:4116-4122, 2002
 30. Takami A, Zeng W, Wang H, Matsuda T, Nakao S. Cytotoxicity against lymphoblastoid cells mediated by a T-cell clone from an aplastic anaemia patient: role of CD59 on target cells. *Br J Haematol* 107:791-796, 1999
 31. Zeng W, Nakao S, Takamatsu H, Yachie A, Takami A, Kondo Y, Sugimori N, Yamazaki H, Miura Y, Shiobara S, Matsuda T. Characterization of T-cell repertoire of the bone marrow in immune-mediated aplastic anemia: evidence for the involvement of antigen-driven T-cell response in cyclosporine-dependent aplastic anemia. *Blood* 93:3008-3016, 1999
 32. Hirano N, Butler MO, Von Bergwelt-Baildon MS, Maecker B, Schultze JL, O'Connor KC, Schur PH, Kojima S, Guinan EC, Nadler LM. Autoantibodies frequently detected in patients with aplastic anemia. *Blood* 102:4567-4575, 2003
 33. Feng X, Chuhjo T, Sugimori C, Kotani T, Lu X, Takami A, Takamatsu H, Yamazaki H, Nakao S. Diazepam-binding inhibitor-related protein 1: a candidate autoantigen in acquired aplastic anemia patients harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood* 104:2425-2431 2004
 34. Nakao S, Takami A, Takamatsu H, Zeng W, Sugimori N, Yamazaki H, Miura Y, Ueda M, Shiobara S, Yoshioka T, Kaneshige T, Yasukawa M, Matsuda T. Isolation of a T-cell clone showing HLA-DRB1*0405-restricted cytotoxicity for hematopoietic cells in a patient with aplastic anemia. *Blood* 89:3691-3699, 1997
 35. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 336:1059-1064, 1997
 36. Ohara A, Kojima S, Okamura J, Inada H, Kigasawa H, Hibi S, Tsukimoto I. Evolution of myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukaemia in children with hepatitis-associated aplastic anaemia. *Br J Haematol* 116:151-154, 2002
 37. Inoue N, Murakami Y, Kinoshita T. Molecular genetics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 77:107-112, 2003
 38. Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, Nunez O, Young NS. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood* 99:3129-3135, 2002
 39. Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, Kudoh T, Hanada R, Okimoto Y, Kaneko T, Takano T, Ikuta K, Tsukimoto I. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood* 100:786-790, 2002
 40. Ishiyama K, Karasawa M, Miyawaki S, Ueda Y, Noda M, Wakita A, Sawanobori M, Nagai H, Nakao S. Aplastic anaemia with 13q-: a benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 117:747-750, 2002
 41. Geary CG, Harrison CJ, Philpott NJ, Hows JM, Gordon-Smith EC, Marsh JC. Abnormal cytogenetic clones in patients with aplastic anaemia: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 104:271-274, 1999
 42. 楠本修也. MRIによる骨髓病態の解析- 再生不良性貧血と骨髓異形成症候群について. *臨床血液* 33:423-429, 1992
 43. Matsuda A, Jinnai I, Yagasaki F, Kusumoto S, Murohashi I, Bessho M, Hirashima K, Honda S, Minamihisamatsu M, Fuchigami K, Matsuo T, Kuriyama K, Tomonaga M. New system for assessing the prognosis of refractory anemia patients. *Leukemia* 13:1727-1734, 1999
 44. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, Wang QJ, Barrett AJ. A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 102:3025-3027, 2003
 45. Sugimori C, Kaito K, Nakao S. Persistent remission after immunosuppressive therapy of hairy cell leukemia mimicking aplastic anemia: two case reports. *Int J Hematol* 77:391-394, 2003
 46. Bean MA, Graham T, Appelbaum FR, Deeg HJ, Schuening F, Sale GE, Storb R. Gamma-irradiation of pretransplant blood transfusions from unrelated donors prevents sensitization to minor

- histocompatibility antigens on dog leukocyte antigen-identical canine marrow grafts. *Transplantation* 57:423-426, 1994
47. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, Bux J, Nelson K, Liles WC, Dale DC. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 95 : 3302-3309, 2000
 48. Kojima S, Matsuyama T. Stimulation of granulopoiesis by high-dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children with aplastic anemia and very severe neutropenia. *Blood* 83:1474-1478, 1994
 49. Sonoda Y, Yashige H, Fujii H, Tsuda S, Maekawa T, Misawa S, Abe T. Bilineage response in refractory aplastic anemia patients following long-term administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Haematol* 48:41-48, 1992
 50. Bessho M, Jinnai I, Hirashima K, Saito M, Murohashi I, Ino H, Tsuji M, Fukuda M, Maruyama M, Kusumoto S, et al. Trilineage recovery by combination therapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin in patients with aplastic anemia and refractory anemia. *Stem Cells* 12:604-615, 1994
 51. Franchini M, Gandini G, de Gironcoli M, Vassanelli A, Borgna-Pignatti C, Aprili G. Safety and efficacy of subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients with iron overload. *Blood* 95:2776-2779, 2000
 52. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Sechard R, Krebs-Brown AJ, Anderson JR, Alberti D, Sizer KC, Nathan DG. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 361:1597-1602, 2003
 53. Najean Y. Long-term follow-up in patients with aplastic anemia. A study of 137 androgen-treated patients surviving more than two years. *Joint Group for the Study of Aplastic and Refractory Anemias. Am J Med* 71:543-551, 1981
 54. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Herrmann F, Freund M, Meusers P, Salama A, Heimpel H. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *The German Aplastic Anemia Study Group. N Engl J Med* 324:1297-1304, 1991
 55. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, Sugita K, Yabe H, Ohara A, Tsukimoto I. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 96:2049-2054, 2000
 56. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S, Socie G, Tichelli A, Passweg J, Hows J, Raghavachar A, Locasciulli A, Bacigalupo A. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood* 93:2191-2195, 1999
 57. Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, Nikiforakis E, Tavakoli F, Cohen-Scali S, Bacigalupo A. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 119:1075-1082, 2002
 58. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, Gabbas A, Dufour C, Arcese W, Testi G, Broccia G, Carotenuto M, Coser P, Barbui T, Leoni P, Ferster A. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). Blood* 95:1931-1934, 2000
 59. Maschan MA, Novichkova G, Baidildine DD, Suntzova EV, Kravchenko EG, Goronkova OV, Zharikova LI, Schneider MM, Bogatcheva AA, Maschan AA. Horse ATG (ATGAM) versus rabbit ATG (Fresenius) for treatment of aplastic anemia in children: result of prospective double-blind randomized

- single-centre trial. *Bone Marrow Transplant* 33 (suppl 1):S27, 2004
60. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 101:1236-1242, 2003
 61. Marsh JC, Zomas A, Hows JM, Chapple M, Gordon-Smith EC. Avascular necrosis after treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone. *Br J Haematol* 84:731-735, 1993
 62. Locasciulli A, Arcese W, Locatelli F, Di Bona E, Bacigalupo A. Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy. Italian Aplastic Anaemia Study Group. *Lancet* 357:43-44, 2001
 63. Kroger N, Zabelina T, Renges H, Kruger W, Kordes U, Rischewski J, Schrum J, Horstmann M, Ayuk F, Erttmann R, Kabisch H, Zander AR. Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after conditioning with cyclophosphamide plus antithymocyte globulin. *Ann Hematol* 81:627-631, 2002
 64. Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, Chauncey T, Forman SJ, Deeg HJ, Hu WW, Appelbaum FR, Doney K, Flowers ME, Sanders J, Leisenring W. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers. *Biol Blood Marrow Transplant* 7:39-44, 2001
 65. Champlin RE, Perez WS, Passweg J, Klein JP, Camitta BJ, Gluckman E, Bredeson C, Horowitz M. Addition of antithymocyte globulin (ATG) to cyclophosphamide (Cy) for HLA-identical sibling allogeneic bone marrow transplantation (BMT) for severe aplastic anemia (SAA): results of a randomized controlled trial. *Blood* 102:80a, 2003
 66. Ramsay NK, Kim TH, McGlave P, Goldman A, Nesbit ME, Jr., Krivit W, Woods WG, Keirsey JH. Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide conditioning prior to bone marrow transplantation for patients with severe aplastic anemia. *Blood* 62:622-626, 1983
 67. Deeg HJ, Socie G, Schoch G, Henry-Amar M, Witherspoon RP, Devergie A, Sullivan KM, Gluckman E, Storb R. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 87:386-392, 1996
 68. Schrezenmeier H, Bredeson C, Bruno B, Loberiza Jr. FR, Camitta B, Oneto R, Socie S, Bacigalupo A, Pasquini R, Passweg J. Comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for aplastic anemia: collaborative study of european blood and marrow transplant group (EBMT) and international bone marrow transplant registry (IBMTR). *Blood* 102:79a, 2003
 69. Tichelli A, Passweg J, Nissen C, Bargetzi M, Hoffmann T, Wodnar-Filipowicz A, Signer E, Speck B, Gratwohl A. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 100:393-400, 1998
 70. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, Gabbas A, Foa P, Locasciulli A, Rosanelli C, Camba L, Saracco P, Lippi A, Iori AP, Porta F, De Rossi G, Comotti B, Iacopino P, Dufour C, Bacigalupo A, De Rossi V. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Br J Haematol* 107:330-334, 1999
 71. Deeg HJ, Amylon ID, Harris RE, Collins R, Beatty PG, Feig S, Ramsay N, Territo M, Khan SP, Pamphilon D, Leis JF, Burdach S, Anasetti C, Hackman R, Storer B, Mueller B. Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia: minimum effective dose of total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 7:208-215, 2001
 72. Bacigalupo A, Van Lint MT, Lamparelli T. Alternative donor transplants for aplastic anemia: unmanipulated bone marrow following conditioning with fludarabine (FLU), cyclophosphamide (CY) and anti-thymocyte globulin (ATG). *Bone Marrow Transplantat* 23 (Suppl.3):S70, 1999
 73. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 22:2171-2179, 2001

74. Kusumi E, Miyakoshi S, Murashige N, Katayama Y, Kim SW, Yuji K, Kami M, Ueyama J, Morinaga S, Masuo S, Taniguchi S, Takaue Y, Muto Y. Successful reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) with mismatched cord blood in a 70-year-old patient with severe aplastic anemia (SAA). *Bone Marrow Transplant* 32:1111-1112, 2003
75. Mochiduki Y, Muramoto S. [Successful T-cell-replete peripheral blood stem cell transplantation from an HLA 2 loci mismatched mother to her son with refractory anemia in myelodysplastic syndrome]. *Rinsho Ketsueki* 44:1080-1084, 2003
76. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socie G, Passweg J, Locasciulli A, Van Lint MT, Tichelli A, McCann S, Marsh J, Ljungman P, Hovs J, Marin P, Schrezenmeier H. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol* 37:69-80, 2000
77. Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N, Gluckman E, Tichelli A. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol* 37:91-101, 2000
78. Kojima S. [Treatment of acquired aplastic anemia: an update]. *Rinsho Ketsueki* 45:202-208, 2004

Fanconi 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

Fanconi 貧血診療の参照ガイド

作成のためのワーキンググループ

小島 勢二、谷ヶ崎 博 (名古屋大学大学院小児科)
山下 孝之 (群馬大学生体調節研究所・遺伝子情報分野)
矢部 普正、矢部みはる (東海大学小児科)
月本 一郎、小原 明 (東邦大学第1小児科・輸血部)

平成 17 (2005) 年 3 月

目 次

1. 緒 言
2. 診 断
 - 1) 疾患概念
 - 2) 診断基準
 - 3) 重症度基準
 - 4) 診断のフローチャート
 - 5) 鑑別診断
3. 疫 学
 - 1) 発生頻度
 - 2) 自然症・予後
4. 病因・病態
5. 臨床症状
 - 1) 身体奇形
 - 2) 悪性腫瘍の合併
6. 治療法・治療指針
 - 1) 輸血
 - 2) 薬物療法
 - 3) 造血幹細胞移植
7. 問題点・将来展望

参考文献

1. 緒言

1927年にFanconiは家族性の貧血と身体奇形を特徴とする兄弟例を初めて記載したが、以後同様の症例の報告が続き、Fanconi貧血と命名された¹⁾。後年Fanconiは1)汎血球減少、2)皮膚の色素沈着、3)奇形、4)低身長、5)性腺機能不全、6)家族発生からなる診断基準を作成した²⁾。1964年に、Schroederらは、Fanconi貧血の患者リンパ球に染色体異常がみられることを発見した³⁾。さらに、Sasakiらは、この染色体異常が、マイトマイシン(MMC)などのDNA架橋剤によって、著しく増加することを発見し、本疾患の原因が染色体不安定性にあることを明らかにした⁴⁾。

Fanconi貧血の患者においては、造血不全のほか、経過中に骨髄異形成症候群(MDS)や白血病などの血液腫瘍や扁平上皮癌などの固型癌を合併する頻度が高く、以前は極めて予後不良な疾患であった。本症に対しては、造血幹細胞移植が、唯一治癒の期待できる治療法である。十分な治療成績が得られなかった非血縁ドナーなどの代替ドナーからの同種造血幹細胞移植も、最近では、移植方法の進歩により、飛躍的に治療成績が向上している⁵⁾。Fanconi貧血は、患者数も限られるため、無作為割付試験を含む前方視的治療研究は少なく、得られている情報は極めて乏しい。よって、わが国や海外に存在する疾患登録事業で得られたデータや文献をもとに専門家が作業をすすめ、わが国のFanconi貧血の患者に対し現時点で最も推奨される診療ガイドラインを作成した。治療の核となるのは、造血幹細胞移植であるFanconi貧血においては、本疾患に特有な移植合併症がみられることが多く、移植を施行するにあたってはFanconi貧血患者の移植経験に富む施設に紹介するのが望ましい。

2. 診断

1) 疾患概念

染色体の不安定性を背景に、1)進行性汎血球減少、2)MDSや白血病への移行、3)身体奇形、4)固型癌の合併を特徴とする血液疾患である。

2) 診断基準

臨床像としては、1)汎血球減少、2)皮膚の色素沈着、3)身体奇形、4)低身長、5)性腺機能不全をとともうが、その表現型は多様で、汎血球減少のみで、その他の臨床症状がみられない場合もある。また、汎血球減少が先行することなく、MDSや白血病あるいは固型癌を初発症状とすることもある。よって、臨床像のみで本疾患を確定診断するのは不可能である。小児や青年期に発症した再生不良性貧血患者に対しては、全例に染色体脆弱試験をおこない、Fanconi貧血を除外する必要がある。また、若年者において、頭頸部や食道、婦人科領域での扁平上皮癌や肝癌の発生がみられた場合や、MDSや白血病の治療経過中に過度の薬剤や放射線に対する毒性がみられた場合にも、本疾患を疑い染色体脆弱試験をおこなう必要がある。

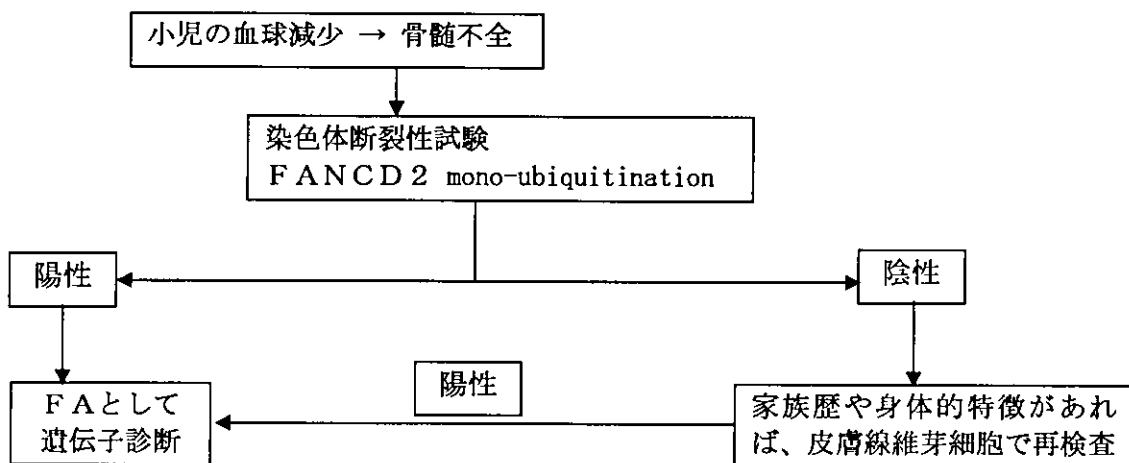


図1 診断のフローチャート

3) 重症度基準 (表 1)

後天性再生不良性貧血で用いられている基準に従って、重症度を判別する。

表 1. 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。

4) 診断のフローチャート (図 1)

Fanconi 貧血を疑った場合には、末梢血リンパ球を用いて mitomycin C(MMC) や diepoxybutane (DEB) など DNA 架橋剤を添加した染色体断裂試験をおこなう。わが国においては SRL などの検査会社でも実施可能である。また、FANCD2 産物に対する抗体を用い、ウェスタンブロット法でモノユビキチン化を確認する方法もスクリーニング法としては優れている。

上記のスクリーニング法では、リンパ球で reversion を起こした細胞が増殖している (体細胞モザイク) ために偽陰性例や判定困難例が生ずる。この時には 100 個あたりの染色体断裂総数だけでなく、染色体断裂数ごとの細胞数のヒストグラムが有用である (SRL では「グラフレポート」として希望すれば添付して報告してくれる) この場合の診断には皮膚線維芽細胞を用いた染色体断裂試験が必要となる。また Fanconi 貧血以外の染色体不安定性症候群を鑑別する上に細胞の蛋白や遺伝子診断が有用である。

5) 鑑別診断 (表 2)

骨髄不全や外表奇形を特徴とする先天性造血不全症候群には、表 2 に示すように、1) Dyskeratosis congenita, 2) Schwachman-Diamond 症候群、3) Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, 4) Pearson 症候群などが知られている。いずれも、稀少疾患ではあるが、それぞれの臨床像が特徴的で鑑別可能である。最近、上記にあげた疾患については、すべて原因遺伝子が同定されたことから、分子病態の解明が進むとともに、遺伝子診断も可能となっている。一方、染色体不安定性症候群としては、色素性乾皮症、毛細血管拡張性運動失調症、Bloom 症候群、Nijmegen 症候群などが知られている。

表 2. 先天性再生不良性貧血

	FA	DKC	SDS	CAMT	Pearson
報告数	>1000	>225	>300	>45	>60
遺伝形式	AR	XL85%, AD, AR	AR	AR, XL	sporadic
責任遺伝子	FANCA (16q24.3) FANCB (Xp22.31) FANCC (9q22.3) FANCD1 (3q12.3) FANCD2 (13p20.3) FANCE (6p21.3) FANCF (11p15) FANCG (9p13) FANCI/J (?) FANCL (2p16.1)	DKC1 (Xq28) hTR (3q21-28) DKC3 (?)	SDBS (7q11)	c-mpl (1p34)	mt DNA
平均診断年齢	7.6 歳	5~15 歳	4 カ月	9 カ月	6 カ月
外表奇形	75%	100%	60%	40%	稀
汎血球減少	90%	10 歳までに 50%	好中球減少 95%	40%	頻度不明
MDS/AML への移行	>14%	0.4~1.3%	5~33%	5%	0%
発癌	7%	8~12%	0%	0%	0%
染色体不安定性	有	正常	正常	正常	正常
予後	平均余命 30 歳	30 歳までに 80%が死亡	平均余命 35 歳	3 歳までに 50%が死亡	3 歳までに 50%が死亡

FA : Fanconi anemia DKC : Dyskeratosis congenita SDS : Schwachman-Diamond syndrome
 MMC : mitomycinC CAMT : Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia
 DEB : diepoxybutane AR : autosomal recessive AD : autosomal dominant XL : X-linked

3. 疫学

1) 発生頻度 (表 3)

日本小児血液学会の全国登録データによれば、わが国の年間発生数は 5~10 人で、出生 100 万人あたり 5 人前後である⁶⁾。この数字は、海外からの報告とほぼ同程度である。常染色体劣性の遺伝形式をとることから、そのキャリア頻度は、200~300 人に 1 人と推定される。

表 3. 小児血液学会 再生不良性貧血委員会登録症例

	特発性	肝炎	他の 2 次性	Fanconi 貧血	Diamond Blackfan 貧血	合計
1988	53	5	0	4	5	67
1989	53	6	0	6	3	68
1990	51	5	1	9	3	69
1991	69	10	1	4	4	88
1992	82	8	1	6	4	101
1993	62	6	1	8	9	86
1994	66	8	0	4	6	84
1995	48	8	2	4	7	69
1996	50	11	1	3	4	69
1997	73	5	0	7	5	90
1998	60	7	1	6	7	81
1999	50	5	1	2	6	64
2000	46	9	0	7	3	65
2001	34	8	0	5	4	51
計	797	101	9	75	70	1052

2) 自然歴・予後

国際 Fanconi 貧血登録では、1982 年以來、北米の Fanconi 貧血患者を対象にその自然歴について大規模な前方視的研究をおこなっている。それによると、10 歳までに 80%、40 歳までに 90% の患者は、再生不良性貧血を発症する。悪性腫瘍の合併も、年齢とともに増加し、30 歳までに 20%、40 歳までに 30% の患者が MDS や白血病に罹患する。同様に、40 歳までに 28% の患者は固型癌を発症する。発症 10 年、15 年後の生存率は、それぞれ 85%、63% であった⁷⁾。わが国の小児血液学会の集計では、非移植症例 30 例の 10 年生存率は 63% であった⁸⁾。

4. 病因・病態

Fanconi 貧血は遺伝的に多様な疾患であり、現在まで少なくとも 11 の相補群に分類され、9 つの責任遺伝子がクローニングされている⁹⁾(表 4)。その分子機構についても、研究がすすみ図 2 のようなメカニズムが想定されている。まず FANCA 蛋白がリン酸化を受け、核内に移行し、FANCA、FANCB、FANCC、FANCE、FANCF、FANCG、FANCL 蛋白が核内で複合体を形成する。DNA 障害などの刺激があると、FANCD2 蛋白は、上記の蛋白複合体に依存してモノユビキチン化を受け、活性型となる。ユビキチンリガーゼ活性を持つ、FANCL/PHF9 が、FANCD2 のモノユビキチン化に必須である。活性型 FANCD2 は乳ガン感受性遺伝子である BRCA1 と相互作用し、相同組み換えなどの機構により、DNA 修復を制御する。それぞれの FA 蛋白が、共通の分子経路を形成しているため、どれか 1 つの遺伝子産物が先天的に欠損すると、この経路の機能不全が起こり Fanconi 貧血として発症する¹⁰⁾。

最近、reversion による体細胞モザイクに関連した骨髄不全の軽症化や自然緩解例が報告されている。この臨床的意義を確立するために、注意深い解析と長期間の観察が望まれる¹¹⁾。

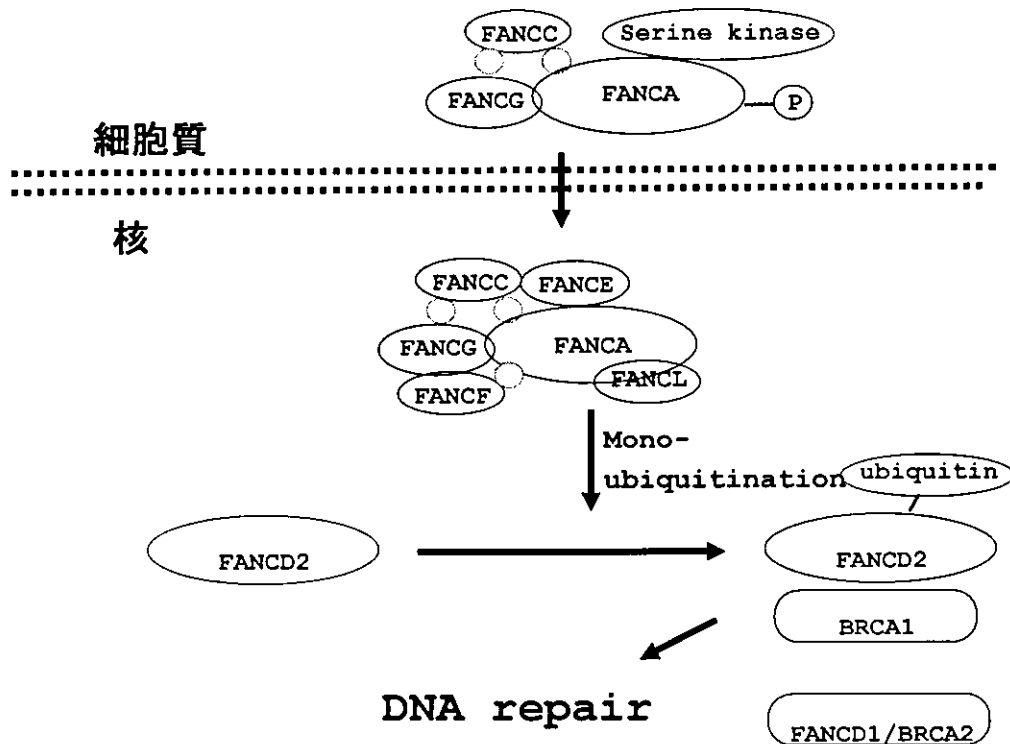


図 2 FA の分子経路

表 4. Fanconi 貧血の遺伝子型

遺伝子	頻度 (%)	
	欧米	日本
FANCA	65-75	56
FANCB	<1	—
FANCC	8-10	10
FANCD1	3	—
FANCD2	3	—
FANCE	3	—
FANCF	2	—
FANCG	8-10	15
FANCI/J	1	—
FANCL	<1	—

5. 臨床症状

1) 合併奇形 (表 5)

Fanconi 貧血の臨床像は、多様で種々の合併奇形をともなうが、全く身体奇形がみられない症例も 25%ほど存在する。色黒の肌、café-au-lai 斑のような皮膚の色素沈着、低身長、上肢の母指低形成、多指症などが最もよくみられる合併奇形である^{8) 12)}。

表 5. Fanconi 貧血にみられる合併奇形の頻度

症状	欧米	日本
皮膚色素沈着	55%	51%
成長障害	51%	47%
上肢	43%	47%
性生殖器		
男性	32%	} 10%
女性	3%	
頭頸部	26%	19%
眼	23%	11%
腎臓・尿路	21%	12%
耳、難聴	9%	22%
下肢	8%	19%
心・肺	6%	17%
消化管	5%	20%

2) 悪性腫瘍の合併 (表 6, 7)

悪性腫瘍は、Fanconi 貧血にみられる最も重大な合併症であり、MDS や白血病への進展のほか、頭頸部や食道、婦人科領域の扁平上皮癌を中心に固型癌の合併がみられる。Fanconi 貧血にみられる悪性腫瘍の合併については、最近研究報告が続き、欧米においては、全症例の 15-20%に血液腫瘍の、5-10%に固型癌の合併が報告されている^{7) 13) 14)}。わが国の小児血液学会の集計では、血液腫瘍の合併が 13%、固型癌の合併が 4%にみられた⁹⁾。しかし年齢が小児に限られているので、過少評価されている可能性があり、実際はわが国においても、もっと高頻度に合併すると思われる。

表 6 には、Fanconi 貧血にみられる固型癌の内訳を示すが、組織型では扁平上皮癌が多い。肝臓腫瘍は、蛋白同化ホルモンの使用と関連があり、病理学的には、peliosis, adenoma, carcinoma に分類される¹³⁾。

表 6. Fanconi 貧血における悪性腫瘍の合併頻度

著者	Alter ¹³⁾	Kutler ¹⁴⁾	Rosenberg ¹⁵⁾	矢部 ⁸⁾
期間	1927-2001	1982-2001	2000	1990-1999
症例数	1301	754	145	55
移植症例数	220 (17%)	219 (24%)	44 (30%)	25 (45%)
男/女	1.23	1.05	1.10	1.03
年齢中央値 (範囲)	7 (0-48)	NA	5 (0-45)	5 (0-14)
白血病・ 骨髄異形成症候群 (%)	205 (16%)	100 (13%)	32 (22%)	7 (13%)
固型癌 (%)	68 (5%)	67 (9%)	13 (9%)	2 (4%)

表 7. Fanconi 貧血にみられる固型癌の内訳 (症例数)

部位	男性	女性	全症例	年齢 (中央値)
頭頸部	13	13	26	28
食道	1	8	9	27
子宮頸部	-	3	3	25
脳	2	4	6	3
泌尿器	3	3	6	3
皮膚	1	5	6	30
乳房	-	4	4	37
肝臓	20	14	44	13
肺	3	0	3	29
リンパ腫	1	1	2	1
胃	2	0	2	28
大腸	0	1	1	21
骨	0	1	1	7
網膜	0	1	1	0.3

6. 治療法

1) 輸血

後天性再生不良性貧血と同様の基準で開始する。ヘモグロビン値は、6g/dl を維持することが基本であるが、自覚症状や日常の運動量によっても加減する。血小板数は、5,000/ μ l を維持することが望ましいが、出血症状がなければ予防的血小板輸血は、通常おこなわない。

2) 造血因子

好中球数が 500/ μ l 以下で感染症の合併がみられた場合には、G-CSF の投与も考慮する。腎不全の合併時のようにエリスロポイエチンの欠乏がなければ、貧血に対しエリスロポイエチンを投与することは通常おこなわない。

3) 薬物療法

Fanconi 貧血は、幹細胞レベルでの障害に基づく造血障害であり、免疫抑制療法の効果は期待できない。蛋白同化ホルモンは、約半数の患者において、有効であるが、効果は一時的なことも多い¹⁵⁾。男

性化や肝障害などの副作用があり、後述するように造血幹細胞移植の成績の悪化を招くという報告もあるので¹⁶⁾、その投与の適応は慎重に判断する。しかしながら、乳幼児期に造血幹細胞移植を受けた場合、後遺症として低身長が顕著になりやすいため、一定の年齢に達するまで蛋白同化ホルモンの投与を試みるのは妥当と考えられる。わが国で使用可能な、蛋白同化ホルモン製剤として、スタノゾロールやメテノロンがある。ダナゾールは、男性化作用などの副作用も少なく、本症にも有効と考えられるが、使用経験についてまとまった報告はみられない。

4) 造血幹細胞移植 (表 8, 9)

Fanconi 貧血の患者にとって、現時点では、造血幹細胞移植のみが唯一治癒が期待できる治療法である。通常移植前処置で行われる放射線照射や大量シクロフォスファミドの投与では、移植関連毒性が強い。従って少量のシクロフォスファミドと局所放射線照射の併用が標準的な前治療法として用いられてきた^{17) 25)}。しかし、放射線照射を含む移植前治療法と二次発癌の関連が明らかになったことから^{18) 19)}、シクロフォスファミド単剤投与による移植方法の開発も試みられている^{20) 21)}。移植適応となる患者のうち、HLA 一致同胞ドナーが得られる確率は低く、代替ドナーからの移植もおこなわれてきたが、高い生着不全と急性 GVHD のため十分な治療成績は得られていなかった²²⁾。ヨーロッパグループで集計した 69 例の非血縁ドナーからの移植成績も、その 3 年生存率は 33%であった。予後不良因子としては、1) 多数の身体奇形の存在、2) 女性ドナー、3) 患者のサイトメガロウィルス抗体価が陽性であること、4) 蛋白同化ホルモンの投与歴があげられた¹⁶⁾。ところが最近になって Fanconi 貧血の患者に対し、フルダラビンを含む移植前治療が開発され状況は一変した^{5) 23)}。わが国の集計でも、フルダラビンを含む前治療法で移植された Fanconi 患者のうち、HLA 一致血縁ドナーからの移植では 5 例中 5 例が生存中で、非血縁や HLA 不一致血縁などの代替ドナーからの移植でも 23 例中 22 例が生存中と極めて優れた治療成績が得られている²¹⁾。以下、最近のわが国の移植成績に基づいて推奨する移植方法を示す。

表 8. Fanconi 貧血に対する同種骨髄移植の治療成績

施設	幹細胞ソース	前治療	GVHD 予防	症例数	年齢	拒絶 (%)	急性 GVHD II-IV度 (%)	慢性 GVHD (%)	2~3 年生存率 (%)
Seattle ²⁰⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY	CYA/MTX	9	8 (4-19)	0	22	0	89
Paris ¹⁷⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY/TAI	CYA	50	11 (4-26)	6	55	70	59
Brazil ²¹⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY/MTX	CTA/MTX	10	7 (4-21)	0	13	7	88
Italy ²⁵⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY CY/TAI or TBI	CYA/MTX CYA	27	6 (2-13)	8	36	13	81
Minnesota ²³⁾	HLA 一致 同胞骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG	CYA/MP T細胞除去	11	NA	0	0	0	100
EBMT ¹⁷⁾	非血縁ドナー/ HLA 不一致血縁ドナー	CY/TAI or TBI±ATG	CYA/MTX CYA/MP CY ±T細胞除去	69	11 (4-37)	20	43	43	33
Minnesota ²³⁾	非血縁ドナー 骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG/TBI	CYA/MP T細胞除去	41	NA	2	19	16	52

EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation, CY : cyclophosphamide, TAI : thraco-abdominal irradiation, TBI : total body irradiation, ATG : antithymocyte globulin, CYA : cyclosporine, MTX : methotrexate, MP : methylprednisolone, Flu : fludarabine

表 9 Fanconi 貧血の移植適応

1. 再生不良性貧血	
stage 1(軽症)	: 経過観察
stage 2(中等症)	: 10歳未満では経過観察。10歳以上では HLA一致血縁ドナーがいれば同種骨髄移植
stage 3(やや重症)	: HLA一致血縁ドナーがいれば同種骨髄移植
stage 4,5(重症:最重症)	: HLA1座不一致血縁ドナー、HLA一致~HLA1座不一致非血縁 ドナーからの移植を含めて適応とする。
2. 骨髄異形成症候群・白血病	
・RA	重症再生不良性貧血に準じる
・RAEB・白血病	HLA1座不一致血縁ドナー、HLA一致~HLA1座不一致非血縁ドナーからの移植も 含めて適応とする。生命予後がきわめて不良と予想される例ではHLA2,3座不 一致血縁ドナーからの移植も考慮する。

(1) 移植幹細胞ソース

幹細胞ソースは原則的に骨髄を用いる。Fanconi 貧血に対する造血細胞移植後の二次発癌は、慢性 GVHD が大きな危険因子であるので、慢性 GVHD の発症リスクが高い末梢血幹細胞移植は選択しない²⁶⁾。また生着不全のリスクが高い非血縁間臍帯血移植も推奨しない²⁷⁾。

(2) 移植適応

Fanconi 貧血患者では、10歳以上になると血液腫瘍への移行頻度が高まることや慢性 GVHD の合併頻度も高まることから、非腫瘍化患者でも10歳を移植適応年齢の目安とする。また、再生不良性貧血では汎血球減少の重症度に応じ移植時期を選択し、MDS や急性白血病に進展した場合には移植の早期の実施が必要となる。

(3) 移植前治療、GVHD 予防法

再生不良性貧血と MDS や急性白血病に進展した場合とでは移植前治療や GVHD 予防法は異なる。MDS の中でも芽球の増殖を伴わない RA までは再生不良性貧血と同じ前処置を用い、予後不良な RAEB 以降は急性白血病と同じ前処置を用いる。また、HLA 一致同胞ドナーからの移植と代替ドナーからの移植でも同様に移植前治療法や GVHD 予防法は変えている。現在の移植方法を表 10 に示す。GVHD 予防としては、HLA 一致同胞間移植では、CyA (1.5mg/kg × 2/日) を、代替ドナーからの移植ではタクロリムス (0.02-0.03mg/kg/日) に短期メソトレキセート (day1 に 15mg/m², day3, 6, 11 に 10mg/m²) を併用する。

表 10 Fanconi 貧血に対する移植前治療法

再生不良性貧血

HLA 一致同胞ドナー	代替ドナー
Flu 25mg/m ² × 6days	Flu 25mg/m ² × 6days
CY 10mg/kg × 4days	CY 10mg/kg × 4days
ATG 1.25mg/kg × 4days	ATG 1.25mg/kg × 4days
	TLI/TAI 3Gy

骨髄異形成症候群および急性白血病

Flu 25mg/m ² × 6days
CY 10mg/kg × 4days
ATG 1.25mg/kg × 4days
TBI 4.5Gy

Flu : fludarabine, CY : cyclophosphamide, ATG : antithymocyto globuline
TAI : thraco-abdominal irradiation, TLI : total lymphoid irradiation
TBI : total body irradiation

7. 問題点・将来展望

わが国の Fanconi 貧血患者は、小児血液学会の再生不良性貧血委員会で、毎年新患発生数の把握や、患者の追跡調査がおこなわれている。しかし、Fanconi 貧血は、小児に特有な疾患ではなく、特に血液腫瘍や固型癌の合併などの自然歴を明らかにするには成人を含めた疾患登録システムが必要であろう。フルダラピンを含む移植前治療法の開発により、造血能の回復を指標にした短期予後に関しては飛躍的に改善が得られたものの、その長期予後は不明で、今後の検討課題である。

参考文献

1. Fanconi G. Familiare infantile perniziosaartige anemie (pernizioses blutbild und konstitution) Jahrbuch Kinderheik 117: 257-280, 1927
2. Fanconi G. Familial constitutional panmyelopathy, Fanconi' s anemia. 1. Clinical aspects. Semin Hematol 4: 233-240, 1967
3. Schroeder TM, Anchutz F, Knopp A. Spontane chromosomenaberrationen bei familiärer panmyelopathie. Humangenetik 1: 194-196, 1964
4. Sasaki MS, Tonomura A. A high susceptibility of Fanconi' s anemia to chromosome breakage by DNA cross-linking agents. Cancer Res 33: 1829-1836, 1973
5. de la Fuente J, Reiss S, McCloy M, Vulliamy T, Roberts IA, Rahemtulla A, Dokal I. Non-TBI stem cell transplantation protocol for Fanconi anaemia using HLA-compatible sibling and unrelated donors. Bone Marrow Transplant 32: 653-656, 2003
6. 小原明. 日本における小児特発性再生不良性貧血の現状. 日小血会誌 17: 531-538, 2003
7. Kulter DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, Hanenberg H, Auerbach AD. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry. Blood 101: 1249-1256, 2003
8. 矢部みはる、谷ヶ崎博、迫正廣、秋山裕一. Fanconi 貧血の全国調査-二次調査報告. 日小血会誌 17: 554-556, 2003
9. Tischkowitz M, Dokal I. Fanconi anaemia and leukemia-clinical and molecular aspects. Br J Haematol 126: 176-191, 2004
10. 山下孝之. Fanconi 貧血の分子病態: 最新の知見. 日小会誌 17: 93-103, 2003
11. Soulier J, Leblanc T, Larghero J, Dastot H, Shimamura A, Guardiola P, Esperou H, Ferry C, Jubert C, Feugeas JP, Henri A, Toubert A, Socie G, Baruchel A, Sogaix FD, Andrea AD, Gluckman E. Related articles, links abstract detection of somatic mosaicism and classification of fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCS pathway. Blood 105: 1329-1336, 2005
12. Alter BP. Nathan and oskis hematology of infancy and childhood, 6th edition. Nathan DC, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D, eds. WB Saunders, Philadelphia, PA: 280-365, 2003
13. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. Cancer 2003; 97: 425-440.
14. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. Blood 101: 822-826, 2003
15. Shahidi N, Diamond L. Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. N Engl J Med 264: 953-967, 1961
16. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, Ortega JJ, van Weel-Sipman M, Marsh JC, Ball SE, Locatelli P, Vemlyen C, Skinner R, Ljungman P, Miniero R, Shaw PJ, Souillet G, Michallet M, Bekassy AN, Krivan G, Di Bartolomeo P, Heilmann C, Zanesco I, Cahn JY, Arcese W, Bacigalupo A, Gluckman E. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 95: 422-429, 2000
17. Socie G, Devergie A, Girinski T, Piel G, Ribaud P, Esperou H, Parquet N, Maarek O, Noguera MH, Richard P, Brison O, Gluckman E. Transplantation for Fanconi' s anaemia: long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. Br J Haematol 193: 249-255, 1998
18. Socie G, Henry-Amar M, Cosset JM, Devergie A, Girinsky T, Gluckman E. Increased incidence

- of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 78: 277-279, 1991
19. Deeg HJ, Socie G, Schoch G, Henry-Amar M, Witherspoon RP, Devergie A, Sullivan KM, Gluckman E, Storb R. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia after Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 87: 386-392, 1996
20. Flowers ME, Zanis J, Pasquini R, Deeg HJ, Ribeiro R, Longton G, Medeiros CR, Doney K, Sanders J, Bryant J, Storb R. Marrow transplantation for Fanconi anemia: Conditioning with reduced doses of cyclophosphamide without radiation. *Br J Haematol* 92: 699-706, 1996
21. de Medeiros CR, Zanis-Neto J, Pasquini R. Bone marrow transplantation for patients with fanconi anemia : reduced doses of cyclophosphamide without irradiation as conditioning. *Bone Marrow Transplant* 24: 849-852, 1999
22. Davies SM, Khan S, Wagner JE, Arthun DC, Auerbach AD, Ramsay NK, Weisdorf DJ. Unrelated donor bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant* 17: 43-47, 1996
23. MacMillan ML, Auerbach AD, Champagne MA, DeFor TE, Dusenbery KE, Slungaard A, Tan PL, Weisdorf DJ, Wagner JE. High probability of survival after related and alternate donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia using fludarabine based preparative therapy. *Blood* 102: 465a, 2003
24. Yabe H, Inoue H, Matumotomo M, Hamanoue S, Koike T, Kojima S, Tuchida M, Mori T, Adachi S, Tuji K, Koike K, Morimoto A, Sako M, Muroi K and Yabe M. Allogeneic stem cell transplantation for Japanese Fanconi anemia patients by Fludarabine-based regimen. Sixteenth Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium 49 (Suppl), 2004
25. Dufour C, Rondelli R, Locatelli F, Miano M, Di Girolamo G, Bacigalupo A, Messina C, Porta F, Balduzzi A, Iorio AP, Buket E, Madon E, Pession A, Dinni G, Di Bartolomeo P. Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi2' s anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. *Br J Haematol* 112: 796-805, 2001
26. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chappuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, Gale RP, Goldman JM, Loberiza FR Jr, Hertenstein B, Klein JP, Montserrat E, Zhang MJ, Ringden O, Tomany SC, Rowlings PA, Van Hoef ME, Gratwohl A. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 95: 3702-3709, 2000
27. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, Berkowitz RL, Cabbad M, Dobrila NL, Taylor PE, Rosenfield RE, Stevens CE. Outcomes among 562 recipients of placental- blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 339: 1565-1577, 1998

赤芽球癆診療の参照ガイド

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

PRCA 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

平成 17 (2005) 年 3 月

1. 緒 言
 - 1) はじめに
 - 2) 作成法
 - 3) 構成メンバー
 - 4) 信頼度 (エビデンスレベル)
2. 定義 (疾患概念)
3. 診断基準
4. 重症度基準
5. 病期分類
6. 疾患の特徴 (本態)・定義
7. 疫学的事項
8. 病型分類
 - 1) 経過分類
 - 2) 病因分類
9. 重症度基準と病期分類
10. 病因・病態
11. 臨床症状
12. 検査所見
 - 1) 末梢血液所見
 - 2) 骨髄所見
 - 3) 画像所見
 - 4) 免疫学的検査所見
 - 5) 感染症
13. 診断の手順
14. 病型診断
15. 治療法とその選択基準・第一選択となる治療法
 - 1) 急性 PRCA の治療
 - 2) 慢性 PRCA の治療
 - (1) 初回投与薬剤の選択に伴う問題点
 - (2) 診療の参照ガイド作成を目的としたアンケート調査結果
 - (3) 免疫抑制療法
 - (3-1) シクロスポリン
 - (3-2) プレドニゾロン
 - (3-3) シクロホスファミド
 - 3) 続発性 PRCA の治療
 - (1) LDGL (lymphoproliferative disease of granular lymphocytes)
 - (2) 胸腺腫
 - (3) 骨髄異形成症候群 (MDS)
 - (4) リウマチ性疾患
16. 難治例・再発例への対応
17. 治療管理に関わる事項について
18. 中・長期の経過
19. 予後予測因子
20. 今後に残された問題点と将来展望
21. 問題点の解決のために現実に進められている研究や必要な取り組み

参考文献

1. 緒言

1) はじめに

赤芽球癆 (pure red cell aplasia: PRCA) は正球性正色素性貧血と網赤血球の著減および、骨髓赤芽球の著減を特徴とする症候群である。PRCA は稀な疾患で、わが国の特発性造血障害調査研究班の患者登録集計によると、1979 年～1993 年の 15 年間で後天性慢性 PRCA は 107 例であり、同期間内の再生不良性貧血は 1,602 例であった。再生不良性貧血の年間罹病率は人口 10 万人に対し 4.1 人であることから、PRCA の年間罹病率は再生不良性貧血の 7%、すなわち人口 10 万人に対し 0.3 人と推定される。このように極めて発症数が少ないため、その治療法についてはメタ分析をはじめ無作為の前向き介入試験、前向き cohort 研究は行われていない。従って、治療は後ろ向き対照試験と症例報告および過去の報告を集積した総説を参考にして個々に行われているのが現状である。これまでの報告から PRCA の寛解導入療法として、cyclosporine (CsA) の有効率が最も高いことは疑いない。しかし海外では、初回治療にステロイドが推奨されている。理由は、PRCA は再発率が高く、初回有効率のみではなくその後の再発率や長期生存を考慮して初回薬剤が選択されるべきであるという点にある。現在、CsA 使用後の再発率や寛解持続期間は不明である。PRCA の治療成績をさらに向上させるためには、治療の実態を把握し問題点を明らかにする必要がある。特発性とともに、リンパ増殖性疾患、リウマチ性疾患、薬剤などに伴うものなども含め、最近のわが国における PRCA の治療実態の把握を行なうことで、各治療モダリティの成績、併用効果などの基本情報をベースに再発と再治療の成績、さらには経過・生命予後が明らかになると考えられる。このような資料を整備することは、今後さまざまな新規治療薬が登場する中で、初回寛解導入療法とそれに引き続く維持療法、またはサルベージ療法を対象とした治療ガイドラインの作成を進めていく上で不可欠である。このような観点から「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) では、平成 16 年度に B19 パルボウイルス感染症を除く 15 歳以上の後天性慢性 PRCA を対象として「赤芽球癆診療の参照ガイドの作成を目指したアンケート調査」を行った。

この「赤芽球癆診療の参照ガイド」は後天性慢性 PRCA を対象とし、上述の目的で平成 16 年度に行われた「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」の調査研究活動を総括する意味合いも併せ持っており、その意味で我が国独自のものでもある。特にこれまで不明であった特発性 PRCA に対する CsA 治療による予後、無再発生存率を明らかにしたことは国内外で初めての成果である。これらの結果をもとに、PRCA が特発性造血障害として認知され、さらに疾患本態の解明と標準的治療法の確立が推進されることが期待される。

2) 作成法

「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) の研究者を中心に、我が国の PRCA 研究者の参加を得て、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を編成し、evidence-based medicine (EBM) の考え方に沿ってできるだけ客観的なエビデンスを抽出するように文献評価作業を進めた。

ワーキンググループで作成された案は、上記研究班と「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 重点研究：骨髓異形成症候群に対する画期的治療法に関する研究班」(主任研究者 三谷絹子) との平成 16 年度合同班会議総会に提示され、検討のうえ承認された。

3) 構成メンバー

「赤芽球癆診療の参照ガイド」作成のためのワーキンググループのメンバーは以下の通りである。

赤芽球癆診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループ

澤田賢一 (秋田大学医学部第 3 内科 教授) (研究協力者)
 浦部晶夫 (NTT 関東病院血液内科 部長) (研究分担者)
 中尾眞二 (金沢大学医学部細胞移植学 教授) (研究協力者)
 別所正美 (埼玉医科大学血液内科 教授) (研究協力者)
 唐沢正光 (群馬大学医学部附属病院輸血部 助教授) (研究協力者)
 石田陽治 (岩手医科大学血液内科 助教授) (研究協力者)

小松則夫（山梨大学医学部附属病院血液内科 教授）
 増田道彦（東京女子医科大学血液内科 講師）
 廣川 誠（秋田大学医学部第3内科 講師）
 茂木睦仁（秋田大学医学部第3内科 助手）
 小峰光博（昭和大学藤が丘病院内科 教授）（班長）

4) 信頼度（エビデンスレベル）

引用した文献は、Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) のエビデンスレベルの定義に従い、該当する本文中に注記した。

また、疫学的事項に関しては、厚生労働省 疫学班（班長 清水弘之）による平成5年度全国調査の成績を用い、臨床病態等については平成16年度に開始した「厚生労働科学研究 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「PRCA の治療ガイドラインの作成を目指したアンケート調査」を一部参考にした。

PRCA は極めて希な疾患であり、これまでにエビデンスレベルの高い臨床研究は皆無であることに留意が必要である。また、PRCA の臨床像は特発性と続発性に大別され、続発性ではその基礎疾患によって大きく臨床像が異なることに注意が必要である。

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