

## 2. 定義（疾患概念）

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、骨髄赤芽球の著減を特徴とする造血器疾患である。再生不良性貧血（aplastic anemia, AA）が汎血球減少を特徴とするのに対し、PRCA では選択的に赤血球系のみが減少し重症の貧血を呈する。通常、白血球数と血小板数は正常に保たれる。

## 3. 診断基準（平成 16 年度に作成された）

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。

## 4. 重症度基準（平成16年度に作成された）

重症度	輸血の必要性	維持療法の必要性	再発の病歴	鉄過剰による臓器障害
stage 1（軽症）	なし	なし	なし	なし
stage 2（中等症）	なし	あり	なし	なし
stage 3（やや重症）	なし	あり	あり	なし
stage 4（重症）	あり	あり	あり	なし
stage 5（最重症）	あり	あり	あり	あり

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。

## 5. 病期分類（慢性赤芽球癆を対象とする）

病期	病期名	基準
I	寛解導入期	初回寛解導入療法中
II	寛解維持期	治療薬剤の減量期間中（中止を含む）
III	薬剤依存期	治療薬剤への依存（再発を含む）
IV	薬剤不応期*	各種治療に反応せず輸血依存の状態*

\* 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を含む。

## 6. 疾患の特徴（本態）・定義

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、骨髄赤芽球の著減を特徴とする症候群である(1, 2)。赤血球系の産生低下により選択的に赤血球系のみが減少し重症の貧血を呈する。通常、白血球数と血小板数は正常に保たれる。多くの症例では自己免疫的機序が関与すると考えられており、自己免疫的機序を推定できない場合でも免疫抑制剤の投与に反応する場合がある。

## 7. 疫学的事項

赤芽球癆は稀な疾患で、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(3)。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(3)、赤芽球癆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。男女差はないと考えられている。

## 8. 病型分類

## 1) 経過分類

感染や薬剤によるPRCAの多くは急性PRCAの病態を呈し、感染の終息や薬剤の中止によっておよそ1～3週間で網赤血球の回復や貧血の改善が見られる。しかし、免疫不全状態にあるPRCAでは感染の遷延によって、また薬剤性PRCAの一部の症例では慢性に経過することがある(2, 4)。PRCAにおける急性と慢性の罹病期間に明らかな基準はない。一方で、特発性PRCAと診断された症例の10～15%が全経過の中で自然寛解する(1)。従って、PRCAと診断した場合、薬剤の中止とともに1ヶ月間は可及的、免疫抑制療法などの積極的治療を控えて経過を観察するのが望ましく、その間に続発性PRCAの鑑別診断を行う。理論的には、急性PRCAにおける網赤血球の回復は、赤血球造血の観点から遅くとも2週間以内に認められると推定される。また抗体の半減期から推定して、一過性の自己抗体の産生を起因とする急性PRCAにおいても、その大部分は1ヶ月以内に網赤血球が回復すると推定される。従って、急性PRCAの定義は、感染の終息、原因の除去、あるいは経過観察によって1ヶ月以内に網赤血球の回復とそれに引き続く持続的な貧血の改善が3ヶ月以内に認められるとするのが妥当であると考えられ、それ以外は慢性PRCAとして対処するのが現実的な方法である。特発性PRCAの場合、後述するごとくシクロスポリン(cyclosporin A, CsA)の投与によって75%が1ヶ月以内に網赤血球が増加し、かつ輸血不要となる。

従って、免疫抑制療法に反応するまでの期間をもって、急性と慢性を区別することはできない。また、特発性 PRCA では、長期に渡る維持療法が必要である。これらのことから、特発性 PRCA のより正確な定義は、免疫抑制療法に依存性かもしくは免疫抑制療法の中止によって再発する病態であると考えられるが、治癒と判断される寛解持続期間は不明である。免疫抑制療法の中止後、40 ヶ月後に再発した症例もあり、PRCA の診療において留意すべきことのひとつである。

## 2) 病因分類

先天性 PRCA は Diamond-Blackfan 症候群として知られておりしばしば家族性に発症し他の先天奇形を伴う (4)。PRCA の分類は、Dessypris EN & Lipton JM による分類 (2) を改変して行った。以下の項目を改変した。①原発性の項目に含まれていた「自己免疫性」と「前白血病性」を削除し、後天性 PRCA を特発性と続発性の二つに分類した。「前白血病性」は骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) もしくは急性骨髄性白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) に含めた。②顆粒リンパ球の増多を示す疾患の総称として lymphoproliferative disease of granular lymphocytes (LDGL) を用い、顆粒リンパ球増加症 (granular lymphocyte proliferative disorders, GLPD)、大顆粒リンパ球性白血病 (large granular lymphocyte [LGL] leukemia) を含めた。③続発性・造血器腫瘍の項目に本態性血小板血症を追加した (表 1)。

表 1. PRCA の病型分類 (文献 1 を改変)

先天性低形成性貧血 (DBA)	
後天性 PRCA	(続発性のつづき)
特発性	感染症
続発性	ヒト B19 パルボウイルス感染症
胸腺腫	ヒト免疫不全ウイルス感染症
造血器腫瘍	HTLV-1 感染症
慢性リンパ性白血病	伝染性単核球症
B 細胞性	ウイルス肝炎
T 細胞性	流行性耳下腺炎
LDGL	サイトメガロウイルス感染症
Hodgkin リンパ腫	マイコプラズマ肺炎
非 Hodgkin リンパ腫	髄膜炎菌血症
多発性骨髄腫	ブドウ球菌血症
Waldenstrom macroglobulinemia	レシュマニア症
慢性骨髄性白血病	慢性溶血性貧血
慢性特発性骨髄線維症	リウマチ性疾患
本態性血小板血症	全身性エリテマトーデス
骨髄異形成症候群	関節リウマチ
急性リンパ性白血病	混合性結合組織病
固形腫瘍	Sjogren 症候群
胃癌	薬剤・化学物質 (表 2)
乳癌	妊娠
胆道癌	重症腎不全
肺扁平上皮癌	重症栄養失調
皮膚上皮類癌	その他
甲状腺癌	ABO 不適合移植後
腎細胞癌	血管免疫芽球性リンパ節症
原発巣不明癌	自己免疫性内分泌線機能低下症
Kaposi 肉腫	自己免疫性甲状腺機能低下症
	自己免疫性肝炎
	EPO 治療後の内因性抗 EPO 抗体

DBA: Diamond-Blackfan anemia, LDGL: lymphoproliferative disease of granular lymphocytes, HTLV-1: Human T-cell lymphotropic virus type 1, EPO: erythropoietin

続発性 PRCA の原因疾患として、胸腺腫、造血器腫瘍、固形腫瘍、感染症、慢性溶血性貧血、リウマチ性疾患、薬剤・化学物質、ABO 不適合造血幹細胞移植、エリスロポエチン (erythropoietin, EPO) 治療後の抗 EPO 抗体などが報告されている。特発性 PRCA は原発性 PRCA と続発性 PRCA の範疇に属さないものを指す。特発性 PRCA の頻度は慢性 PRCA 全体のおよそ 30-50%と推定されている (1, 4-7)。PRCA で発症した症例における胸腺腫の合併率はおよそ 9%であり、逆に胸腺腫に合併する PRCA の頻度は 4%と推定されている (1, 8)。

続発性で最も多い基礎疾患はリンパ系腫瘍に伴うものである。また、続発性 PRCA の基礎疾患として最も頻度の高いリンパ増殖性疾患は顆粒リンパ球増多症である (5, 7)。顆粒リンパ球の増多を示す疾患は顆粒リンパ球増加症 (granular lymphocyte proliferative disorders, GLPD)、大顆粒リンパ性白血病 (large granular lymphocyte [LGL] leukemia)、lymphoproliferative disease of granular lymphocytes (LDGL) などと称され、多くは慢性的に経過する。LGL は細胞表面 CD3 陽性の T-LGL と CD3 陰性の NK-LGL に大別される。T-LGL はさらにその T 細胞受容体により  $\alpha\beta$  リンパ球型と  $\gamma\delta$  リンパ球型に分けられる。急激な臨床経過や著しい白血球増多を示す症例は少なく leukemia と称するには適切でない場合が多い。従って本ガイドラインではこれらの総称として LDGL を採用した。Oshimi らは、21 例の T 細胞型 GLPD のうち 12 例 (57%) が PRCA 類似病態を呈し 4 例 (19%) は PRCA の診断基準を満たしたと報告した (9)。また Lacy らの解析では、47 例の成人後天性慢性 PRCA において、特発性 (25 例: 53%) を除いて最も多かった基礎疾患は LGL (9 例: 19%) であった (5)。慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia: CLL) は欧米と比べて本邦ではその頻度が低いため我が国では PRCA の合併例も稀である。CLL に続発する PRCA の多くは CLL の末期に発症する。欧米での頻度は高くても 6%と報告されている (10)。その他、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫が報告されている (1)。血幹細胞自体の異常と考えられる病態もあり (6)、慢性骨髄性白血病、慢性特発性骨髄線維症、MDS がこれに含まれる。PRCA における MDS の頻度は 4-20%と推定されている (1, 6)。稀に肺癌や乳癌などの固形腫瘍に PRCA が合併することがある (1, 5)。

感染が起因する PRCA としてはヒト B19 パルボウイルス感染が最も多いと推定されるが健常人では通常貧血に気付くことなく自然治癒する。遺伝性球状赤血球症などの血液疾患にパルボウイルス B19 感染を合併すると、無形成発作 (aplastic crisis) として高度の貧血をきたすことがある (1, 4)。また、臓器移植後や後天性ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, HIV) 感染などの免疫低下状態にヒト B19 パルボウイルス感染を合併すると、PRCA が遷延し高度の貧血が持続することがある (4)。その他、HIV (11)、肝炎ウイルスによる感染 (12, 13) などが原因となる。

薬剤ではフェニトイン、トリメトプリム・スルファメトキサゾール、クロルプロパミドが有名であった (1)。最近の原因薬剤としては、EPO (14)、抗 HIV 薬のジドブジン (15)、免疫抑制剤の FK506 やミコフェノレート・モフェチル (mycophenolate mofetil; MMF) (16)、抗悪性腫瘍剤のフルダラビン (fludarabine) やクラドリビン (cladribine) などがある (2) (表 2)。

表 2. PRCA の起因薬剤・原因物質 (文献 2 を改変)

Allopurinol	Lamivudine
$\alpha$ -Methyl dopa	Leuprolide
Aminopyrine	Linezolid
Anagryne	Maloprim (dapsone and pyrimethamine)
Arsphenamine	Mepacrine
Azathioprine	Methazolamide
Benzene hexachloride	Mycophenolate mofetil
Calomel	D-Penicillamine
Carbamazepine	Penicillin
Cephalothin	Pentachlorophenol
Chenopodium	Phenobarbital
Chloramphenicol	Phenylbutazone
Chlormadinone	Procainamide
Chlorpropamide	Rifampicin
Cladribine	Salicylazosulfapyridine
Cotrimoxazole	Santonin

Diphenylhydantoin	Sodium dipropylacetate
Erythropoietin	Sodium valproate
Estrogens	Sulfasalazine
Fenbufen	Sulfathiazole
Fenoprofen	Sulfobromophthalein sodium
FK506	Sulindac
Fludarabine	Tacrolimus
Gold	Thiamphenicol
Halothane	Tolbutamide
Interferon- $\alpha$	Zidovudine

## 9. 重症度基準と病期分類

特発性 PRCA の多くは失神などの重症の貧血症状で発見される。PRCA では骨髄の赤芽球が欠損もしくは著減することによって赤血球のほぼ完全な産生停止が起こる。その場合、赤血球数は 1 日あたり 1% 減少するので、発症は診断時から遡って 1, 2 ヶ月以内であると推定される。また、多くの症例では何らかの貧血症状が明らかであり、徐々に進行した貧血のように自覚症状に乏しいことは少ない。一方で、続発性の場合には原疾患の病期と関連する場合もある。長期に輸血が施行された症例で軽度の汎血球減少症を呈することがあり、その一部では脾機能亢進が認められる。原因は不明だが、鉄過剰による細網内皮系の増殖が推定される (1)。PRCA においてこれまで病期や重症度の分類はなされていない。本診療ガイドでは初めての試みとして慢性 PRCA を対象として、重症度基準を提示し、その指標として①定期的輸血の必要性、②維持療法の必要性、③再発の病歴、④輸血による臓器障害を用いた。また、重症以上に相当する病態として「1 年以上の治療期間、シクロスポリンを含む各種治療に抵抗性の初回治療例」を含めた。病期分類は、薬剤に対する治療反応性を指標として作成を試み、病期 IV (薬剤不応期) に「1 年以上の治療期間、シクロスポリンを含む各種治療に抵抗性の初回治療例」を含めた。

## 10. 病因・病態

特発性 PRCA の診断は続発性 PRCA の除外診断であり、今後、診断能力の向上によってその比率は減少していくと考えられる。これまでに明らかとなっている PRCA の病因は、感染の他、自己免疫的機序と造血幹細胞自体の異常である (1, 2, 4)。

PRCA では赤芽球系細胞のみが障害を受ける。赤芽球系前駆細胞には前期赤芽球系前駆細胞 (burst-forming unit-erythroid: BFU-E) と後期赤芽球系前駆細胞 (colony-forming unit-erythroid: CFU-E) がある。PRCA ではその両者が減少していることが多い (1)。赤芽球系前駆細胞のみが障害を受ける機序は感染や薬物・毒物による原因の他、自己免疫機序として液性因子と細胞性因子が報告されている。

赤芽球系前駆細胞の発生は BFU-E の初期には interleukin-3 (IL-3) と stem cell factor (SCF) に依存性でエリスロポエチン (erythropoietin, EPO) 依存性は低い。CFU-E は逆に EPO 依存性で IL-3/SCF 依存性は低下している。SCF や IL-3 は多系列に作用するサイトカインであり、これらに対する抗体が産生された場合は他の血球減少を伴い PRCA の病態は取りがたいと推定される。実際、現時点で証明されているのは抗 EPO 抗体による PRCA である (14)。一方、赤芽球系前駆細胞を選択的に傷害する自己抗体の存在も報告されている (4)。

細胞性因子では、T 細胞型の大顆粒リンパ性白血病でしばしば赤芽球癆を合併することが知られていた (9, 18)。T-LGL および NK-LGL は自己の細胞を障害しないよう、自己 HLA を認識し抑制シグナルを送る NK 受容体 (killer cell inhibitory receptors, KIRs) を擁している。しかし、他の血球系と異なり赤血球系では分化とともに HLA の発現が低下する。LGL が直接的に赤血球系前駆細胞を免疫学的に攻撃する機構として、(1) 赤血球特異的に発現している抗原などを認識した LGL により赤血球系が傷害される (MHC 拘束性または非拘束性)、(2) HLA を介した抑制シグナルの伝達を欠く赤血球系が LGL により選択的に破壊される、などが推定されている (4)。造血細胞移植後の ABO 不適合による貧血の遷延には、抗赤血球抗体による赤血球産生抑制が関与している (19)。

## 11. 臨床症状

成人の場合、PRCA と診断した時点で既に重症の貧血であることが多い。自覚症状は貧血に伴う全身倦怠感、動悸、めまいなどである。特発性の場合、顔面蒼白などの貧血に伴う症状以外の理学的所見は乏しい。続発性の場合、基礎疾患に対応した理学所見と症状が見られる。多量の輸血を受けた患者では鉄過剰症による症状を発現する場合がある。

## 12. 検査所見

1) 末梢血液所見：末梢血中の赤血球数とヘモグロビン量が減少するとともに、網赤血球の著減が特徴である。通常は白血球数と血小板数は正常である。骨髓像では赤芽球系細胞の著減を特徴とする。

2) 骨髓所見：赤芽球系の単独の減少を認める。通常 5%以下である。通常、顆粒球系、巨核球系に形態異常を認めない。リンパ球の増加や集簇、形質細胞や好酸球、肥満細胞の軽度増加を認めることがある。

3) 画像所見：PRCA で発症した症例における胸腺腫の合併率はおよそ 9%である (1, 8)。固形腫瘍に続発する PRCA (胃癌、乳癌、胆道癌、扁平上皮癌、皮膚上皮類癌、甲状腺癌、腎細胞癌、カポジ肉腫、原発巣不明癌) が報告されており注意を要する。

4) 免疫学的検査所見：慢性 PRCA では様々な免疫学的異常が認められることが報告されており、それらには低ガンマグロブリン血症、単クローン性ガンマグロブリン血症、低補体血症、抗核抗体陽性などがある。末梢血のリンパ球の増加、CD4/8 比の逆転、サザンプロット法や PCR 法で T 細胞受容体 (T cell receptor, TCR) の再構成がみられることがある (9, 18-23)。顆粒リンパ球増加症の一般的診断基準は「末梢血において 2000/ $\mu$ l 以上の顆粒リンパ球増多が 6 月以上継続すること」である。それ以下でもクローン性が証明できれば診断可能であり (25)、lymphoproliferative disease of granular lymphocytes (LDGL) では顆粒リンパ球 2000/ $\mu$ l 以上でなくてもよいと定義されている。なお、特発性 PRCA と診断された一部の症例に同症に続発したものが含まれている可能性が高く、今日では必須の検査と考えるべきである。

5) 感染症：種々のウイルス、細菌による PRCA が報告されている (表 1)。このうち必須の検査はヒト B19 パルボウイルス感染症である。特発性 PRCA と考えられる症例の中にヒト B19 パルボウイルスの持続感染が原因となっている場合がある。PCR 法が一般的に行われているが感度が高い反面、擬陽性もあることに注意が必要である。

## 13. 診断の手順

末梢血で正球性正色素性貧血と網状赤血球の著減、骨髓で赤芽球の著減を認め、貧血の原因が赤血球の産生低下であれば赤芽球癆と診断できる。網状赤血球は一般に 1%未満であり、2%を超える場合は他の疾患を考慮すべきである。骨髓赤芽球比率は 5%未満とする報告が多いが (1, 2)、時に 5%を超えることがあり診断に苦慮することがある。この場合、LDGL としてクローン性が証明されれば PRCA として診断可能であると考えられる。多染性赤芽球以下の赤芽球欠損を認める場合でも、前赤芽球を主体とする未熟赤芽球が残存している場合もある。再生不良性貧血が汎血球減少を特徴とするのに対し、PRCA では選択的に赤血球系のみが減少し重症の貧血を呈する。一方で白血球数と血小板数は正常に保たれる。白血球分画も正常であるが、時に軽度の白血球減少と白血球分画の異常 (軽度のリンパ球増加や好酸球増加) を認めることがある。また、時に軽度の血小板減少 (10 万-15 万/ $\mu$ l) を認めることもあるが、むしろ貧血に反応した軽度の血小板増加を見ることの方が多い。骨髓では、白血球系と巨核球系の形態は正常で、時に軽度のリンパ球増加や形質細胞、好酸球、好塩基球の増加を認めることがある (2)。PRCA の診断は容易であるが、病型の決定は基本的に除外診断である。

## 14. 病型診断

特発性 PRCA か否かの鑑別には表 1 に示した疾患を除外する必要がある。問診によって先行感染や薬剤服用歴の有無を確認し、理学的所見や症状を参考にして続発性 PRCA の鑑別診断を進める。理学的、

リウマチ性疾患が疑われない場合でも自己抗体の有無を検査するのが望ましい。血液学的には末梢血塗沫標本で血球形態異常の有無と大顆粒リンパ球(LGL)の増加の有無を確認する。白血球数が正常の場合もあり、また必ずしも大きなリンパ球とは限らないので注意が必要である。続発性 PRCA のなかでの頻度から鑑みて、他の疾患が除外された場合は LGL 増加の有無に関わらず TCR 再構成は必須の検査であるといえる。CD4/8 比が簡便な指標となり 1 以下では TCR 再構成を有する可能性が高い(22, 25)。白血球や血小板に形態異常がある場合は MDS を疑う所見であり、染色体異常があればより確実である。特発性 PRCA と考えられる全ての患者で胸部 CT を施行し胸腺腫を除外する。PCR 等で B19 パルボウイルス感染を除外する。B19 パルボウイルス感染症では巨大前赤芽球が出現する。特に免疫抑制状態にある患者では、B19 パルボウイルスやサイトメガロウイルス感染を除外する。B 細胞系や T 細胞系の悪性腫瘍が疑われる患者では細胞表面抗原の解析や TCR 再構成の解析が必要である。特発性と考えられる場合は、抗 EPO 抗体の有無確認が望ましい。

## 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

PRCA の確定診断が得られたら、全ての薬剤を中止する。中止が困難な薬剤の場合は他の作用機序の異なる薬剤へ変更を試みる。B19 パルボウイルス感染症は、対症的に経過を観察するが免疫不全状態では中和抗体の産生不良により感染が遷延化することがあるので、ガンマグロブリン製剤による治療を考慮する。続発性 PRCA に対しては、それぞれに特異的な治療や薬剤の中止を行うのが原則である。薬剤性や感染性の場合には通常、1-3 週間内に改善傾向が認められる(1, 4)。特発性 PRCA と診断された症例の 10-15%が全経過の中で自然寛解する(1)。以上から、PRCA と診断した場合、薬剤の中止とともに 1 ヶ月間は可及的、免疫抑制療法などの積極的治療を控えて経過を観察するのが望ましく、その間に続発性 PRCA の鑑別診断を行う。

### 2) 慢性 PRCA の治療

#### (1) 初回投与薬剤の選択に伴う問題点

特発性 PRCA や原疾患の治療を行っても無効の続発性慢性 PRCA に対しては免疫抑制剤の使用を考慮する。免疫抑制剤の選択にあたっては有効率とともに副作用の発現率や程度、また、その後の寛解維持期間も考慮に入れるべきである。これまでの報告におけるそれぞれの薬剤の有効率を図 1, 2 に示した。

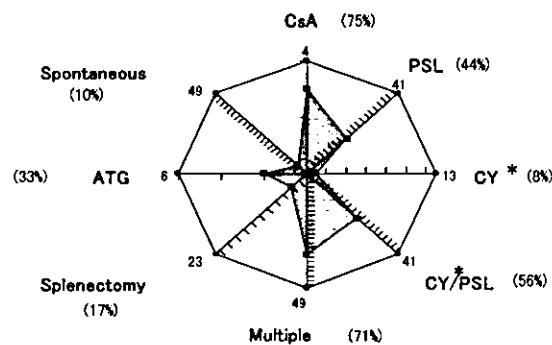


図 1. 慢性後天性 PRCA の治療成績 (Vanderbilt-Affiliated Hospital)。患者総数 49 例 (特発性 32 例、続発性 15 例)。一人の患者が複数の治療を受けている場合を含む。CsA: cyclosporin A, PSL: prednisolone, CY\*: cyclophosphamide が主体で azathiopurine を含む, multiple: CsA を除く免疫抑制療法±ATG±脾摘± $\gamma$ -globulin など、ATG: anti-thymocyte globulin, Spontaneous: 自然寛解。図には示していないが 49 例中 14 例 (29%) が上記の様々な治療に抵抗性であった。各軸の数値は症例数、括弧内は反応症例 (完全寛解・部分寛解) の比率を示す。(文献 1 より改変して作図)

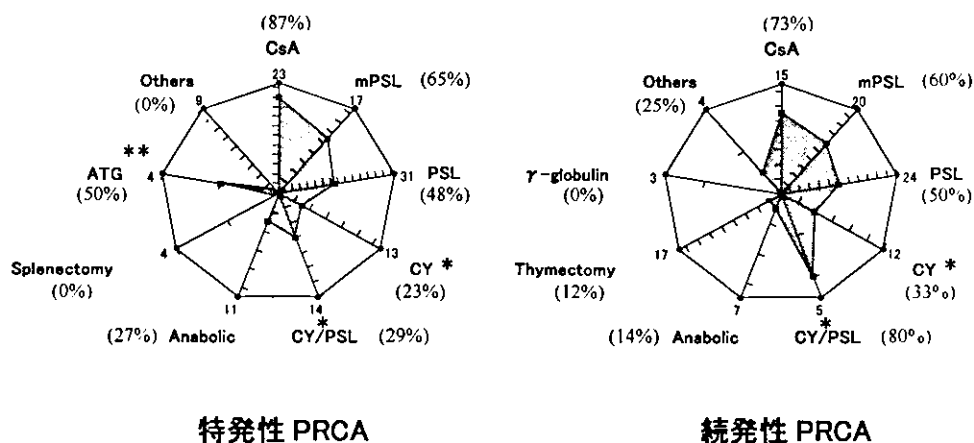


図 2. 本邦における慢性後天性 PRCA の治療成績。後天性慢性 PRCA のうち 51 例が特発性で、64 例は胸腺腫や血液疾患・膠原病などの基礎疾患を有する続発性。CsA: cyclosporin A, mPSL: methylprednisolone パルス療法、PSL: prednisolone, CY: cyclophosphamide が主体で azathiopurine を含む、Anabolic: anabolic steroid, ATG\*\*: anti-thymocyte globulin/anti-lymphocyte globulin, Others: 特発性 PRCA は γ-globulin 5 例、エリトロポエチン 2 例、インターフェロン-α 1 例、血漿交換 1 例（すべて無効）、続発性 PRCA はエリトロポエチン 3 例（無効）、血漿交換 1 例（有効）を含む。各軸の数値は症例数、括弧内は反応症例（完全寛解・部分寛解）の比率を示す（文献 7 より改変して作図）。

単独投与での有効率はシクロスポリン(cyclosporin A, CsA)が最も高く (75%~87%)、ついでステロイド (30%~56%)、シクロホスファミド(cyclophosphamide, CY) (7%~20%) である。CY などの殺細胞性薬剤とステロイド併用の効果は (46%~56%) である(1, 5-7)。CsA とステロイドの併用は難治例を中心に試みられており 9 例中 6 例 (67%) で有効であった(26)。

CsA の有効率が最も高いのに関わらず、海外ではプレドニゾロン (prednisolone, PSL) (1 mg/kg/日) が第一選択として、特に若年者では推奨されている(1, 2)。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。しかし、CsA 使用例の再発率や生存率に関する情報は極めて乏しいのが現状である。PSL で治療した場合は、その 80%が 24 ヶ月以内に再発する(1)。また CsA 登場以前に治療された特発性後天性 PRCA の生存期間中央値は 14 年、続発性は 4 年である(27)。CsA 使用例の再発率や生存率を明らかにするために「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」(主任研究者 小峰光博)では、平成 16 年度に 1990 年以降に発症した、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(28)。以下、特発性 PRCA の治療実態を中心にその結果を紹介する。

## (2) 赤芽球癆診療の参照ガイドの作成を目的としたアンケート調査結果

今回の調査では、1990 年以後に新たに後天性 PRCA と診断された 15 歳以上の症例を対象とし期間は 15 年間であった。アンケート対象 47 施設から第一次アンケートで 126 例、第二次調査で 99 例の報告があった。調査対象期間を 1990 年以降に限定した理由は、C 型肝炎ウイルス感染が予後に及ぼす影響を排除するためである。また、同様の理由で表 1 に示した基礎疾患を有する症例は、基礎疾患と PRCA との因果関係が不明であっても続発性として分類している。その結果、解析可能症例 87 例中 34 例(39%)が特発性 PRCA として分類された。

上述したごとくこれまでの報告では、PRCA の治療における単独投与での有効率は CsA が最も高く (75%~87%)、ついで PSL (30%~56%)、CY (7%~20%) である(1, 5-7)。本調査における初発時の治療におい



て、初回投与薬剤の効果は既報とほぼ同様であった。一方、複数の薬剤が試みられた症例では、先行薬剤の影響とともに薬剤併用効果も考慮する必要があり、各治療薬剤の効果厳密に判定することはしばしば困難である。従って、本調査における各薬剤の効果は報告者の判断に従った。ただし、再発率や生存率の解析は、寛解維持に用いられた薬剤を各々の症例における key drug として CsA 有効群、PSL 有効群および CY 有効群に分類して行った。

PSL 治療では、その 80% が 24 ヶ月以内に再発することが報告されている (1)。また CsA 登場以前に PSL や PSL/CY 等で治療された特発性後天性 PRCA の生存期間中央値は 14 年、続発性は 4 年であった (27)。本調査において初めて明らかになったことの一つは CsA で治療した場合の再発率と生存率であり、CsA 有効群の再発率は 36% (観察期間中央値 38 ヶ月)、PSL 群の再発率は 57% (同、37 ヶ月) であった。K-M 法による解析で、PSL 群はほぼ 2.5 年以内に全例が再発すると推測されるのに対し、CsA 有効群では 50% 無再発期間が約 7 年と推定され、有意差は認められないものの ( $p < 0.114$ )、PSL 有効群より長期の寛解を維持できる可能性が示唆された (図 3)。CsA 有効群で膜性腎症に基づく慢性腎不全による 1 例の死亡があったが、CsA 有効群と PSL 有効群の全生存率に差を認めなかった (図 4)。

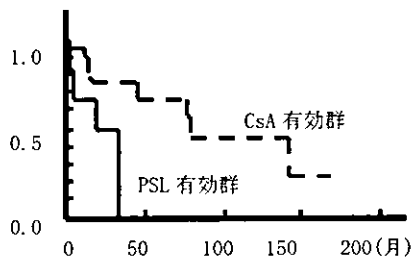


図 3. 無再発生存率

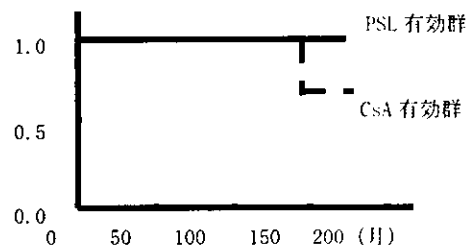


図 4. 全生存率

再発要因として興味深いのは寛解維持療法の有無であった。CsA 有効群における再発 9 例のうち 7 例が維持療法中止後の再発であり、維持療法が施行されていた 16 例での再発は 2 例のみであった。CsA 中止から再発までの期間は初回再発で  $9.4 \pm 14.2$  ヶ月 (1.5–40 ヶ月)、2 回目の再発で 3.5 ヶ月–10 ヶ月であった。CsA 中止後も寛解を維持している 2 症例 (観察期間はそれぞれ 0 ヶ月、1 ヶ月) では観察期間が十分ではなくその評価は現時点で困難である。対照的に、PSL 有効群では全ての再発が維持療法施行中であった。両群間におけるこの解離は維持療法期間の差に依存していなかった。CsA 有効群における維持療法中止例の最長維持療法期間は 78 ヶ月 (6.5 年)、また最長維持療法継続例は 168 ヶ月 (14 年) であった。対照的に PSL 有効群では全ての再発症例が 31 ヶ月以内の維持療法施行中であった。以上から CsA は PSL に比して有効性において優れているのみならず、維持量減量による再発傾向把握と維持量調整による再発防止の観点からも PSL より有効な薬剤であると推定された。また、今回の調査では CsA 有効群と PSL 有効群の副作用出現頻度に差は認められなかったが、維持量投与中の再発に基づく心理的衝撃、初期治療量へ復帰することによる身体的負担、また再発によって要する輸血は最も高価な治療法の一つであることから鑑み、CsA は患者側要因においても心理的・身体的・経済的に PSL より有効な薬剤であると考えられた。また、PSL 有効群においては再発によって CsA への薬剤変更例が多くなり、再々発の時点では全ての症例に CsA が key drug として使用されていた。PSL 有効例では維持療法中にも再発が多いこと、また、再発後は CsA への切り替えや併用を余儀なくされることから、CsA による治療が現時点で最も単純で効果的であると考えられた。

しかし CsA 無効例もまた存在し、そのような症例に対しては CY、ATG などの薬剤によるサルベージ療法が必要となる。今回の調査における CsA 無効例の解析では、CsA 無効群 4 例の初期投与量は  $3.3 \pm 1.0$  mg/kg と有効群の  $5.3 \pm 0.9$  mg/kg を下回っており、うち無効例 2 例では 6 週間で投与が中止されていた。今回の調査において CsA の効果は 2 週間以内で 45%、1 ヶ月以内で 60%、3 ヶ月以内で 75%、6 ヶ月以内で 85% の症例に認められた。従って、腎機能障害その他の制約がない症例においては CsA 初期投与量は 6 mg/kg、投与期間は 3–6 ヶ月が適切であると考えられた。さらに CsA の減量には慎重を要することが明らかとなった。24 ヶ月以上の寛解を維持していた症例の CsA 維持量が  $2.0 \pm 0.6$  mg/kg であったことは、それ以上の減量が困難であることを示唆している。寛解 24 ヶ月後の維持量を  $2.0 \pm 0.6$  mg/kg と仮定し、初期投与量平均値 ( $5.3 \pm 0.9$  mg/kg) を起点として CsA 投与 4 ヶ月後から減量を開始したと単純に仮定した場合、CsA 減量速度は 0.5 mg/kg/3 ヶ月であった。従って、個々の症例に応じて減量が

行われるべきであるが、一つの目安としては、寛解導入後の CsA 減量は 3 ヶ月ごとに 0.5mg/kg を減量し、維持量が初期量の 50%前後となった時点ではさらに慎重な減量を行うことが必要であると考えられた。

今回の調査ではまた、初回寛解を維持することの重要性が示唆された。24 ヶ月以上の寛解を維持している症例を対象とした場合、CsA 維持量は初回寛解で  $2.0 \pm 0.6$ mg/kg であるのに対し、再発例では  $2.8 \pm 1.8$ mg/kg、再々発以後では  $3.9 \pm 0.6$ mg/kg と漸増する傾向があった。寛解維持量と再、再々寛解導入までの期間に有意差は認められなかったものの初回寛解を維持することの重要性を示唆する所見であると思われる。以上、有効性、寛解維持率、寛解持続期間の観点から PRCA に対する第一選択薬は CsA であると考えられた。

### (3) 免疫抑制療法

#### (3-1) シクロスポリン(cyclosporin A, CsA)

特発性 PRCA の第一選択薬剤は CsA である【IV】。CsA は原則的に再生不良性貧血の治療に準じて投与する。しかし、特発性 PRCA は極めて再発しやすい疾患であるため、減量には慎重な姿勢が必要である。ネオーラル (CsA) 6mg/kg/日を朝夕、分 2 で投与し、トラフ値を月に 1-2 回測定して 150-250ng/ml 程度を目安に適宜調節する。軽度の腎機能障害や高齢者の場合は 4-5mg/kg/日の減量投与を考慮する。輸血が不要となるまでの期間は、3/4 の症例では通常 4 週間以内、残りの 1/4 の症例では 3 ヶ月以上を要する。そのため CsA は 3-6 ヶ月継続し効果判定を行う。CsA の効果が乏しい場合は薬剤コンプライアンスを確認するとともに、診断時に陰性であっても LGL や TCR 再構成の有無について再検することが望ましい。CD4/8 比が簡便な指標となり、1 以下では TCR 再構成が存在する可能性が高い(25)。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 CsA の減量を試みる【IV】。減量の速度に関する一定の基準はない。従って、現在のところは、以下の二つの方法が推奨される。一つは、再生不良性貧血に準じて、血球数の低下がみられない場合に 3 ヶ月ごとに 1mg/kg を減量する。またもう一つの方法はより緩徐な減量で、3 ヶ月ごとに 0.5mg/kg かもしくは 10%減量の減量を行う。このように緩徐に減量を行っても CsA 中止により再発する可能性は否定できない。ほとんどの症例では再発を防ぐために維持量を投与することが必要である。減量の際に維持量を決定する。どちらの方法にしても特に注意すべきは初期投与量の 50%程度まで減量した時期であり、この時期貧血の再燃をみることが多いため以後の減量は特に注意して行うことが望ましい【IV】。3-6 ヶ月で寛解が得られない場合は中止して他の治療法を考慮する。CsA の副作用として最も重要なものは腎障害であり予防のためのモニタリングが必要である。その他の副作用は、血圧上昇、多毛、歯肉腫脹、指の震えなどである。

#### (3-2) プレドニゾン (prednisolone, PSL)

PSL 経口を 1mg/kg/日から開始し、寛解が得られるまで継続する。メチルプレドニゾン (methylprednisolone, mPSL) のパルス療法から開始する場合もある。およそ 40%の患者では 4 週間以内に反応するため、3 ヶ月に渡って初期量を投与することは勧められていない。PSL はヘマトクリットが 35%に達したらゆっくり減量し、少なくとも 3-4 ヶ月をかけて中止するようにする。再発を防ぐために維持量を投与することが必要な場合が多い。減量の際に維持量を決定する【IV】。初期治療後、80%が 24 ヶ月以内に再発するとの報告がある(1)。2-3 ヶ月以内に反応が認められない場合は PSL を 20-30mg/日まで急速に減量し、CsA や CY の併用を考慮する、単独あるいはそれぞれの副作用軽減のためにステロイドとの併用が行われる。ステロイドと他の薬剤の併用が耐用性と効果を増強する。CsA との併用が最も単純で効果的である。

#### (3-3) シクロホスファミド(cyclophosphamide, CY)

CY を経口で 50 mg/日から開始し、毎週もしくは 2 週間ごとに増量し最大 150mg/日を維持し、寛解を得るか骨髄抑制がおこるまで続ける。骨髄抑制 (白血球数  $< 2,000/\mu l$  または血小板数  $< 10$  万/ $\mu l$ ) が生じた場合は中止し回復を待つ。効果発現まで平均で 11-12 週を要する(1)【IV】。副作用として二次性白血病や二次発癌のほか、白血球減少や免疫抑制による感染を合併することが多く注意が必要である。cholinesterase 値は白血球減少の予知因子として報告されており、正常値の 65%以下となった場合には注意が必要である(29)【III】。3 ヶ月以上投与しても効果がない場合、さらに増量する方法もあるが、

CsA が使用可能な今日では非実際的である。

### 3) 続発性 PRCA の治療

#### (1) LDGL (lymphoproliferative disease of granular lymphocytes)

ネオオーラル (CsA) 6mg/kg/日を朝夕、分2で投与し、トラフ値を月に1-2回測定して150-250ng/ml程度を目安に適宜調節する。軽度の腎機能障害や高齢者の場合は4-5mg/kg/日の減量投与を考慮する。CsA は3-6ヶ月継続し効果判定を行う【IV】。反応が得られた後のCsA減量は特発性PRCAに準ずる。LDGLに続発するPRCAにおいてCsAの有効率は80%と、PSL単独またはCYとの併用療法の50-60%に比べて良好である(7, 23)。LGLに対し、CYとステロイド併用によって寛解が得られた後の再発は少ないとの報告がある(6)。限られた症例における後方視的な検討より得られたものであるが、CsA抵抗例にはCYまたはPSLなどの単独、またはメソトレキセート (methotrexate, MTX) を試みる(7, 23)。

#### (2) 胸腺腫

胸腺腫があれば摘出を考慮する。有効率は30%-40%で、4-8週で効果が現れる。胸腺摘出が困難な症例や摘出に反応しない場合は特発性PRCAとして治療を行う(1)【IV】。

#### (3) 骨髄異形成症候群(MDS)

染色体異常を有するPRCAでは免疫抑制療法が無効であるとの報告が多い(1, 2)。ただし、CsAの有効性を示唆する報告もあり(30)試みる余地がある。

#### (4) リウマチ性疾患

リウマチ性疾患に続発するPRCAはPSLの維持量投与中に発症する場合がある。原疾患の病態に応じてメチルプレドニゾン (methylprednisolon, mPSL) パルス療法を選択する場合もあるが、無効の場合にはCsAを用いるべきである【IV】。

## 16. 難治例・再発例への対応

CsAが無効の時、投与量と投与期間が適正であったかを検証し、さらに続発性の可能性、特にLDGLの除外やヒトパルボウイルスの持続感染の有無を確認する。また、再発例に対してはCsAやPSLの減量・中止の速度が適正であったか否かを確認する。再発例の多くはCsAに反応するので、この場合もCsAが第一選択となる(28)【IV】。CsA無効例に対しては、抗胸腺グロブリンもしくはステロイドとCYの併用が有効な場合がある(1, 7)。難治例にはmPSL大量療法や大量ガンマグロブリン療法、抗胸腺グロブリン療法や抗リンパ球グロブリン療法、血漿交換療法などが試みられている(31)。近年、難治例やCLLに伴うPRCAに対する抗CD20抗体(32, 33)や、他の治療で難治性であったCLLおよびLGL白血病に伴うPRCAに対して抗CD52抗体 (Campath-1H) を試み、有効であったことが報告された(14)。また血縁者間同種造血幹細胞移植の成功例も報告されている(34)。また、摘出が不能で、化学療法抵抗性の胸腺腫に伴ったPRCAにオクトレオチド (octreotide) とPSLの併用投与が試みられ、胸腺腫の消退とPRCAの完全寛解が得られている(35)。厳密な試験は行われていないが摘脾の有効率は17%と報告されており(1)、すべての免疫抑制療法に抵抗性で再発を繰り返す若年者には最終的な手段の一つかも知れない。LDGLにおいてはCsAも有効であるが(80%)(7)、不能例においてはCY単独またはステロイドとの併用が有効であり(52%)、長期の寛解維持が期待されることが示唆されている(5)。

## 17. 治療管理に関わる事項について

輸血は時に長期に渡るため白血球除去赤血球を用いる。頻回輸血例では鉄過剰症として、肝障害、糖尿病、性腺機能低下・内分泌障害、皮膚色素沈着、心不全、関節症状、易感染性が出現するようになる。治療には鉄キレート剤としてデスフェリオキサミン (desferrioxamine) の静脈内投与を行う。PSL、CsA、CY使用時は易感染性であるので注意を要する。また、各薬剤特有の副作用に注意が必要である。

## 18. 中・長期の経過

特発性PRCAのおよそ5-10%は自然緩解する(1)。PSL治療後の再発は2年間で80%であるがCsAやCYが初回治療に用いられた場合の再発率はこれまで不明であった。CsA治療例において再発要因として最

も重要なものは寛解維持療法の有無である。CsA 中止から再発までの期間は初回再発で  $9.4 \pm 14.2$  ヶ月、2 回目の再発で  $3.5$  ヶ月～ $10$  ヶ月であった。対照的に、PSL 有効群では全ての再発が維持療法施行中であり 寛解から  $31$  ヶ月以内の再発であった。また CsA 維持量は再発例では  $2.8 \pm 1.8$  mg/kg、再々発以後では  $3.9 \pm 0.6$  mg/kg と漸増する傾向があり、初回寛解維持の重要性が示唆される。CsA や PSL 投与による再発後においても  $60\%$  の患者が長期の経過の中で輸血不要となる (1)。特発性後天性 PRCA の平均生存期間は  $1984$  年における  $37$  症例の解析で  $14$  年と報告されている。PRCA から再生不良性貧血への移行は稀ではあるが報告されており、GLPD の関与が推定されている (36)。一方で、難治性 PRCA の  $3\sim 5\%$  が白血病を発症したとの報告がある。MDS もしくは前白血病状態であった可能性も否定できない。

#### 19. 予後予測因子

原発性 PRCA のうち、特発性 PRCA の予後予測因子として、CFU-E 数が正常の場合は免疫抑制療法に対する反応性が良好であるとの報告がある (1)。染色体異常を呈する PRCA は治療反応性に乏しく予後不良である。特発性 PRCA に較べて続発性の生存期間中央値は  $4$  年と短く (27)、病型分類のための鑑別診断が重要である。難治例ではヘモクロマトーシスによる臓器障害によって予後が規定される。

#### 20. 今後に残された問題点と将来展望

PRCA の治療においては再発が多く次第に治療抵抗性となるため、どのように寛解を得るかということより、どのように寛解を維持するかが重要であるとの観点から、欧米では初回寛解効果は CsA に劣るものの PSL が第一選択の薬剤であるとされてきた。今回の「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」(28)によって、有効性、寛解維持率、寛解持続期間の観点から PRCA に対する第一選択薬は CsA であることが明らかとなった。しかし、CsA が PRCA の治癒をもたらすという可能性は現時点で乏しい。従って、寛解を維持するためには CsA の維持量投与が不可欠である。今後の問題点は、CsA を key drug としつつ、いかに CsA からの離脱を可能にするかという点にある。本調査においても CsA からの離脱を目指して抗胸腺グロブリン (anti-thymocyte globulin, ATG) の投与が 2 例において試みられていたが CsA の中止は不可能であった。CY によって寛解が得られた PRCA では維持療法中止後も長期の寛解が持続するとの報告があるが、寛解導入有効率の点から CY は CsA に及ばない。また CY の副作用を鑑みれば、比較的少量の CsA で寛解維持が可能な症例に対し、離脱を目指して CY 投与を試みることに躊躇を伴う。近年、難治例や CLL に伴う PRCA に対する抗 CD20 抗体 (33, 34) や、他の治療で難治性であった CLL および LGL 白血病に伴う PRCA に対して抗 CD52 抗体 (Campath-1H) (24) を試み、有効であったことが報告されている。これらの新規治療薬を用いることで PRCA の治癒をもたらすことが可能か否かについて今後検証が必要である。さらに、PRCA の治癒を目指すためには、その本態の解明に向けた基礎的研究もまた必要不可欠であり、特に造血幹細胞を視点を据えた自己免疫機序の解明が望まれる。

#### 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

現在、LDGL の治療成績を前方視的に解析するため、CALGB (Cancer and Leukemia Group B) で CsA をフロントラインとした臨床試験、ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) で MTX と CY のクロスオーバー試験が進行中である (37)。続発性 PRCA の治療については今回行った「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」をもとに解析が進行中である。

#### 参考文献

1. Dessypris EN. Pure red cell aplasia. Baltimore MD, Johns Hopkins Univ Press, 1988
2. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al (eds). Wintrobe's Clinical Hematology, 11th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, London: 1421-1427, 2004
3. 清水弘之: 臨床疫学分会会長総括、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、P49-50、1994
4. Fisch P, Handgretinger R, Schaefer HE. Pure red cell aplasia. Brit J Haematol 111: 1010-1022, 2000
5. Lacy MQ, Kurtin PJ, Tefferi A. Pure red cell aplasia: association with large granular

- lymphocyte leukemia and the prognostic value of cytogenetic abnormalities. *Blood* 87: 3000-3006, 1996
6. Raghavachar A. Pure red cell aplasia: Review of treatment and proposal for a treatment strategy. *Blut* 61: 47-51, 1990
  7. Mamiya S, Itoh T, Miura AB. Acquired pure red cell aplasia in Japan. *Eur J haematol* 59: 199-205, 1997
  8. Hirst E, Robertson TI. The syndrome of thymoma and erythroblastopenic anemia. A review of 56 cases including 3 case reports. *Medicine* 46:225-264, 1967
  9. Oshimi K, et al. Laboratory findings and clinical courses of 33 patients with granular lymphocyte-proliferative disorders. *Leukemia* 7: 782-788, 1993
  10. DiGiacomo J, Furst SW, Nixon DD. Primary acquired red cell aplasia in the adult. *J Mt Sinai Hosp N Y* 33:382-395, 1966
  11. Koduri PR. Parvovirus B19-related anemia in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 14:7-11, 2000
  12. Tomida S, et al. Severe acute hepatitis A associated with acute pure red cell aplasia. *J Gastroenterol* 31:612-617, 1996
  13. Davidovitz Y, et al. Pure red cell aplasia responsive to interferon-alpha in a patient with hepatitis C virus infection. *Acta Haematol* 100:213-215, 1998
  14. Casadevall N, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 14: 469-475, 2002
  15. Cohen H, Williams I, Matthey F, et al. Reversible zidovudine-induced pure red-cell aplasia. *AIDS* 3:177-178, 1989
  16. Engelen W, et al. Four cases of red blood cell aplasia in association with the use of mycophenolate mofetil in renal transplant patients. *Clin Nephrol* 60:119-124, 2003
  17. Bennette CL, et al. Pure red cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 351:1403-1408, 2004
  18. Loughran TP. Clonal disease of large granular lymphocytes. *Blood* 82:1-14, 1993
  19. Verhopen F, et al. Persistent pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation with major ABO mismatch treated by escalating dose donor leucocyte infusion. *Eur J Haematol* 73:441-446, 2004
  20. Semenzato G, et al. The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: updated criteria for diagnosis. *Blood* 89:256-258, 1997
  21. Handa SI, et al. Pure red cell aplasia with malignant thymoma, myasthenia gravis, polyclonal granular lymphocytosis and clonal thymic T-cell expansion. *J Clin Pathol* 47:676-679, 1994
  22. Masuda M et al. Pure red cell aplasia with thymoma: Evidence of T-cell clonal disorder. *Am J Hematol* 54:324-328, 1997
  23. Go RS, et al. Acquired pure red cell aplasia associated with lymphoproliferative disease of granular T lymphocytes. *Blood* 98:483-485, 2001
  24. Semenzato G, et al. The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: updated criteria for diagnosis. *Blood* 89:256-260, 1997
  25. Masuda M et al. Pure red cell aplasia with thymoma: Evidence of T-cell clonal disorder. *Am J Hematol* 54:324-325, 1997
  26. Means RT Jr, Dessypris EN, Krantz SB. Treatment of refractory pure red cell aplasia with cyclosporine A: disappearance of IgG inhibitor associated with clinical response. *Br J Haematol* 78: 114-119, 1991
  27. Clark AD, Dessypris EN, Krantz SB. Studies on pure red cell aplasia. XI. Results of immunosuppressive treatment of 37 patients. *Blood* 63: 277-286, 1984
  28. 澤田賢一, 茂木睦仁, 廣川誠, 間宮繁夫, 浦部晶夫, 中尾眞二, 小峰光博:厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班 平成16年度研究業績報告書, 印刷中
  29. Imai H, et al. Inverse relationship between serum cholinesterase activity and the administration of cyclophosphamide: an index of cyclophosphamide therapy. *Nephrol Dial*

Transplant 9: 1240-1249, 1994

30. Shimamoto T. Successful treatment with cyclosporin A for myelodysplastic syndrome with erythroid hypoplasia associated with T-cell receptor gene rearrangements. Br J Haematol 114: 358-361, 2001
31. Marmont AM. Therapy of pure red cell aplasia. Semin Hematol 28:285-297, 1991
32. Zecca M, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immune-mediated, pure red cell aplasia and hemolytic anemia. Blood 97: 3995-3997, 2001
33. Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 99: 1092-1094, 2002
34. Ru X, Liebman HA. Successful treatment of refractory pure red cell aplasia associated with lymphoproliferative disorders with the anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H). Br J Haematol 123: 278-281, 2003
35. Palmieri G, et al. Successful treatment of a patient with a thymoma and pure red-cell aplasia with octreotide and prednisone. N Engl J Med 336: 263-265, 1997
36. Go RS, Lust JA, Phyllyk RL. Aplastic anemia and pure red cell aplasia associated with large granular lymphocyte leukemia. Semin Hematol 40:196-200, 2003
37. Burks EJ, Loughran TP Jr. Perspectives in the treatment of LGL leukemia. Leuk Res 29:123-125, 2005

# 自己免疫性溶血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

## AIHA 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

小峰 光博（昭和大学藤が丘病院 内科）  
梶井 英治（自治医科大学 地域医療学センター）  
亀崎 豊実（自治以下大学 地域医療学センター）  
唐沢 正光（群馬大学 輸血部）

平成 17（2005）年 3 月

目 次

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 緒 言             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) はじめに</li> <li>2) 作成法</li> </ol> </li> <li>2. 定義・疾患概念</li> <li>3. 診断基準と病型分類             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 診断基準の適用の実際                 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 病型分類</li> <li>(2) Coombs 試験（抗グロブリン試験）</li> <li>(3) 混合式の病型</li> <li>(4) 健常者の Coombs 試験陽性</li> <li>(5) 続発性 AIHA</li> </ol> </li> <li>2) 重症度基準</li> </ol> </li> <li>4. 疫 学</li> <li>5. 病 因</li> <li>6. 病態発生             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 温式抗体による溶血</li> <li>2) 冷式抗体による溶血                 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 寒冷凝集素</li> <li>(2) Donath-Landsteiner 抗体（二相性溶血素）</li> </ol> </li> <li>3) 赤血球抗原</li> <li>4) 赤血球結合抗体量と Coombs 陰性 AIHA</li> </ol> </li> <li>7. 臨床像             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 症状と所見                 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 温式 AIHA</li> <li>(2) 寒冷凝集素症</li> <li>(3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>8. 検査所見             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 血液所見</li> <li>2) 骨髄所見</li> <li>3) 血液生化学所見</li> <li>4) 鉄・赤血球動態</li> <li>5) 免疫血清学所見</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>9. 治 療             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 治療計画の概要</li> <li>2) 温式抗体による AIHA の治療                 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 副腎皮質ステロイド薬単独による治療                     <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 初期治療（寛解導入療法）</li> <li>b. 維持療法</li> </ol> </li> <li>(2) 免疫抑制薬</li> <li>(3) 摘脾術</li> <li>(4) 輸血・血漿交換</li> <li>(5) 不応性・再発例への対応</li> <li>(6) その他の治療法</li> </ol> </li> <li>3) 冷式抗体による AIHA の治療</li> </ol> </li> <li>10. 臨床経過             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 温式 AIHA                 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 小児例の臨床経過</li> <li>(2) 成人例の臨床経過</li> </ol> </li> <li>2) 寒冷凝集素症</li> <li>3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症</li> <li>4) 温式 AIHA での Coombs 試験の陰性化</li> </ol> </li> <li>11. 長期予後と自然歴</li> <li>12. 今後の課題と将来展望</li> </ol> <p>参考文献</p>
--	--



## 1. 緒言

## 1) はじめに

自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) は溶血性貧血の一病型として、昭和 49 年度に三輪史朗班長の下で特定疾患の調査研究対象として取り上げられた。昭和 52 年度からは再生不良性貧血、ITP と合わせて特発性造血障害としてまとめられ、内野治人、前川正、野村武夫、溝口秀昭、小峰光博を班長として調査研究が継続され、31 年を経た。この間、病態発生や分子機序の理解は著しく深まったが、新しい治療法の開発には直結せず、依然として副腎皮質ステロイド薬を中心とした状況から脱却していない現状にある。

自己免疫性溶血性貧血は、温式抗体によるにせよ、冷式抗体にせよ、発生頻度が低く、すべての年齢層に発症すること、病因・病態・自然歴などの多様性から、比較試験などの対象として取り上げられることはほとんどなかったといつてよい。主要な治療薬である副腎皮質ステロイド薬の効果がときに劇的であり、溶血の抑制にも長期にわたって頼れることが、その必要性を削いできたともいえる。しかし、ステロイド依存性で高用量を長期に使用することを余儀なくされた場合に起こり得る、しばしば破滅的な副作用も十分知られている。そのような結末を未然に防ぐ意味でも 2/3 次選択となる治療法の開発評価は依然として重要な意義をもつ。

副腎皮質ステロイド薬の温式 AIHA に対する卓効は 1950 年代から知られ、50 年以上の臨床経験の集積があり、現在もなおその系譜から幾歩も出ていない。そして、あらゆる新しい治療上の試みは、まずステロイド薬を前提に論じることが宿命的に必要である。

ここでは、研究班が進めてきた臨床病態、治療成績、自然歴などについての知見に基づき基礎研究からみた本症の理解、新しい治療法の動向などを含めて、「診療の参照ガイド」としたい。

## 2) 作成法

治療効果や病態の解釈等についてそのエビデンスレベルを示すために、Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) の定義に沿い、該当する本文中に注記した。治療研究のエビデンスレベルについて、研究班が行った前方視研究の結果は“よくデザインされた”といえるかは不明で、評価が甘いとも考えられるが、ここでは【Ⅲ】として取り扱った。

疫学データで最も新しいのは、平成 10 年度に特定疾患の疫学研究班 (班長 大野良之) が行ったものがあるが、それ以前に行われた全国調査等の成績も適宜利用した。温式 AIHA の臨床病態と予後については主に研究班が把握している後方視集団と前方視集団の追跡調査の結果に基づいている。治療成績については、内外ともに比較試験の成績は極めて乏しく、エビデンスレベルの高い臨床研究は少ないことに留意が必要である。しかし、長い臨床経験の集積によって得られた結果はそれなりに信頼度の高いものとして評価できると考えられる。治療薬として挙げられるもので、現状では保険適応とされないものには\*を付して示した。今後は国際共同研究の取り組みなどを通じて事態は変わって行くことが期待される。

## 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が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

## 2. 定義・疾患概念

赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が産生され、抗原抗体反応の結果赤血球が傷害を受け、赤血球寿命が著しく短縮 (溶血) し、貧血をきたす病態である (1-3)。自己抗体の出現につながる病因の詳細は未だ不明の部分が多いが、抗原サイドと抗体産生サイドのいずれか、あるいは両者の変調を基盤とし、病態の成立には複数の要因が係わり、したがって病因・病態発生上のみでなく、臨床経過・予後の面でも多様性に富む不均質な病態群と理解される。抗赤血球自己抗体は、37℃あるいは体温以下の低温条件で、自己赤血球と結合し、凝集、溶血、あるいは抗グロブリン血清の添加によって凝集をおこす能力をもつ抗体である。自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) は自己抗体の出現を

共通点とするが、抗体の性状、臨床的表現型、好発年齢などさまざまな観点からみて異なる特徴をもつ病態を包含する。

### 3. 診断基準と病型分類

昭和 49 年度に「溶血性貧血診断の手引」が作成された (4)。自己免疫性溶血性貧血はその一病型として、Coombs 試験などによって確定診断することとされた。次いで平成 2 年度に、研究対象を後天性溶血性貧血に重点化することに伴って診断基準が改訂され、溶血性貧血の診断基準と自己免疫性溶血性貧血の診断基準を別に設定する方式が採用された (5)。平成 16 年度に改訂された基準もそれに倣う形となっている。すなわち、まず溶血性貧血としての一般的基準を満たすことを確認し、次いで疾患特異的な検査によって病型を確定する二段階の方式である。改訂された溶血性貧血の診断基準と自己免疫性溶血性貧血の診断基準を表 1 と表 2 に示す (6)。

表 1. 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) 骨髄赤芽球増加
  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、骨髄異形成症候群、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。
- 

表 2. 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°C) の 1) と、冷式 (4°C) 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的こともある。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。

## 1) 診断基準の適用の実際

診断には、まず溶血性貧血であることを確認する必要がある。すなわち、貧血が溶血の亢進によること、併せて造血機能が代償性、反応性に亢進していることを確認する。端的にはヘモグロビンの異化亢進を示す一般検査所見と網赤血球増加を確認する。赤血球寿命や造血機能の定量的な測定法として、ラジオアイソトープを用いたみかけの赤血球半寿命の測定やフェロキネティクス検査がかつては日常的に行われたが、現在では事実上行われなため、新しい改訂診断基準ではそれらは削除されているが、実地臨床上著しい問題となることは少ないと考えられる。

## (1) 病型分類

自己免疫性溶血性貧血は伝統的に、自己抗体の免疫生物学的な性状によって、温式抗体によるものと、冷式冷式抗体によるものに2大別される。温式抗体(warm-typeまたはwarm-reacting autoantibody)による病型を慣習上、単に自己免疫性溶血性貧血(AIHA)と呼ぶことが多い。広義のAIHAsには冷式抗体による病型も含まれる。冷式抗体(cold-typeまたはcold-reacting autoantibody)による病型には、寒冷凝集素症(cold agglutinin disease, CAD)と発作性寒冷ヘモグロビン尿症(paroxysmal cold hemoglobinuria, PCH)とがある(1, 3, 4, 6)。

温式抗体は体温付近で最大活性を示し、原則としてIgG抗体である。一方、冷式抗体は体温以下の低温で反応し、通常4℃で最大活性を示す。IgM寒冷凝集素とIgG二相性溶血素(Donath-Landsteiner抗体)が代表的である。ときに温式抗体と冷式抗体の両者が検出されることがあり、混合式(mixed typeまたはmixed autoantibody type)と呼ばれることがある。

広義のAIHAsは臨床的な観点から、有意な基礎疾患ないし随伴疾患があるか否かによって、続発性(二次性)と特発性(一次性、原発性)に、また臨床経過によって急性と慢性とに区分される。これらの病因分類や経過分類は人為的・便宜的な色彩を帯びているが、临床上は意義がある。病因区分では基礎疾患の“有意性”の根拠を何に求めるかが問題となる。AIHAが基礎/随伴疾患による免疫異常の一部あるいはその結果としてもたらされたと考えられる場合を続発性とする。基礎疾患には広範な病態があげられるが、頻度や臨床的重要度からみて、SLE、関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患とリンパ免疫系疾患が代表的である。マイコプラズマや特定のウイルス感染の場合、卵巣腫瘍や一部の潰瘍性大腸炎に続発する場合などでは、基礎疾患の治癒や病変の切除とともにAIHAも消退し、臨床的な因果関係が認められる。SLE、関節リウマチ、甲状腺疾患、悪性貧血など自己免疫機序によると考えられる場合の多くは、因果関係というより両者はより広範な免疫異常の中の組合せとして理解できる。AIHAが先行し、経過とともに他の病態が顕性化するなど、時間関係が逆転することがある。慢性リンパ性白血病・リンパ腫などのリンパ免疫系疾患、AIDSを含む免疫不全症などでは、免疫系の機能障害の結果として赤血球に対する自己免疫現象が出現したと理解できる。異常クローンの逸脱した性格の反映として単ク

ローン性自己抗体が産生される場合もあり、因果関係の内容は多様である。しかし、慢性・急性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、さらに多くの癌腫、肉腫、一般的感染症などでは、AIHA の併発が有意な因果関係をもつのか偶発にすぎないのか、異論の余地がある。妊娠に伴う AIHA は特発性とすることもある。薬剤誘発性の中の自己抗体型は明らかに薬剤投与に“続発”するのだが、一般には区別して扱われる。

### (2) Coombs 試験 (抗グロブリン試験)

広義の AIHA の診断には、広スペクトル抗血清を用いた直接 Coombs 試験が陽性であることを示すことが基本となる。温式 AIHA に限らず、冷式抗体による寒冷凝集素症 (CAD) や発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (PCH) においても直接 Coombs 試験は陽性となる。冷式の 2 病型では特有な臨床所見のほかに、CAD では血清中の寒冷凝集素価の上昇があり、後者では D-L 抗体が陽性である。薬剤誘発性免疫性溶血性貧血の多くや同種免疫性溶血性貧血でも直接 Coombs 試験は陽性となるので、これらの除外が必要である。次いで、IgG と補体成分 (C3、C4) に対する特異抗血清を用いて直接 Coombs 試験を行い、赤血球に結合しているグロブリン種を判定する。

補体成分のみが検出されるときには、CAD や PCH との鑑別が必要となる。とくに寒冷凝集素価の上昇が軽度であったり、正常範囲内のときには、低力価寒冷凝集素症を考慮し、アルブミン法による反応温度域の検討が有用である。IgG 抗体が結合していても少量のため通常法で検出されない可能性がある (Coombs 陰性 AIHA)。その際、結合抗体量を定量すると正常範囲を上回る値が得られる。広スペクトル抗血清や抗補体血清でのみ直接 Coombs 試験が陽性となるのは、ウイルス感染などに続発する急性一過性の場合に比較的多く、陰性化もしやすい傾向がある。

温式 AIHA 症例の過半数では間接 Coombs 試験も陽性を示す。広スペクトル抗血清は IgA、IgM の検出には不適である。IgG のサブクラスを調べたオランダの成績では 746 例中、74% が IgG1 単独を示し最も多い結果であった (8)。直接 Coombs 試験は陰性で、間接 Coombs 試験のみが陽性の場合、いわゆる同種免疫などによる不規則抗体であることが多く、この場合は同種抗原と反応する。

### (3) 混合式の病型

混合式 AIHA の診断基準は報告者によって異なる。Shulman らは、赤血球に IgG と C3d が検出され、血清中の寒冷凝集素は 4 °C が至適だが 37°C でも活性を示す広域性で、血清中の IgG 抗体は温式であるものとし 12/144 例 (8.3%) が条件を満たした (9)。半数が特発性で、年齢は幅広く、副腎皮質ステロイド薬に高い感受性を示すとした。Kajii らは 3/67 例 (4.5%) が混合式で、3 例とも 60 歳以上でステロイド反応性に乏しく予後不良とした (10)。研究班の調査成績でも寒冷凝集素価の上昇例は 50 歳以上に多く予後が劣ると考えられた。

### (4) 健常者の Coombs 試験陽性

健常供血者で直接 Coombs 試験が陽性のことがある。英国で 1/9,000 人 (11)、ヨーロッパで 1/13,000-14,000 人 (12) とされる。28/68 例では C3d のみが検出され、残り 37 例では IgG が検出された。IgG 陽性 32 例の追跡では 1 例のみがその後 AIHA を発症したが、他は不変のままであった。IgG 陽性の 20/22 例のサブクラスは IgG1 のみで、結合 IgG 分子数は 110-950/赤血球 であり、残り 2 例は IgG4 であったという (12)。

### (5) 続発性 AIHA

#### a. 全身性エリテマトーデス

SLE では直接 Coombs 試験の陽性化が 18-65% でみられるが、溶血亢進をきたすのは 10% 以下である。グロブリン種は補体 (C3) のみか、IgG + 補体が多く、IgG のみは少ない。溶血例の多くは IgG + 補体で、抗体に Rh 特異性を認めることは少なく、汎反応性が多い。寒冷凝集素が関与することもある。

#### b. リンパ増殖性疾患

慢性リンパ性白血病の 5-10% に AIHA が合併するが、悪性リンパ腫ではずっと低い。非 Hodgkin リンパ腫では 9/515 例 (1.7%) に (13)、Hodgkin リンパ腫ではさらに低く 0.2% 程度とされる (14)。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫では 40-50% に直接 Coombs 陽性が観察され、しばしば活動性溶血をきたす。Castleman リンパ腫や特発性形質細胞性リンパ節症 (IPL) などでも Coombs 陽性の頻度は高い。

#### c. AIDS (後天性免疫不全症候群)

直接 Coombs 試験の陽性化は 18-43% にみられるが、臨床的な溶血亢進は少ない (15)。

#### d. 低ガンマグロブリン血症

免疫グロブリンの産生異常との関連が疑われる。特に IgA 欠損を伴う例がある。