

Table 1. Summary of the signs and investigations required for the diagnosis of aplastic anemia [2]

1. The following clinical signs exist: Anemia, bleeding tendency, and occasional fever.
2. Pancytopenia: (in adult) hemoglobin: male < 12.0 g/dl, female < 11.0 g/dl, leukocyte count < $4.0 \times 10^9/L$, platelet count < $100 \times 10^9/L$.
3. No other possible causes of pancytopenia were observed, i.e. leukemia, myelodysplastic syndromes, myelofibrosis, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, megaloblastic anemia, bone marrow metastasis of cancer, malignant lymphoma, multiple myeloma, hypersplenism (liver cirrhosis, portal hypertension, etc), systemic lupus erythematosus, hemophagocytosis, and infection.
4. The following findings helped to make the diagnosis of AA more definite.
 - 1) Neutropenia ($< 1.5 \times 10^9/L$) without an increase of reticulocytes.
 - 2) Decreased nuclear cell count in the bone marrow blood (include clot section) is usually seen. If no, then a decrease in the number of megakaryocytes and an increase in the lymphocyte ratio can be seen. Dysplasia of hemopoietic cells was not prominent.
 - 3) A decrease in the number of hemopoietic cells in bone marrow biopsy specimens.
 - 4) An increase in the serum iron and a decrease in the unsaturated iron binding capacity.
 - 5) A decrease in the hemopoietic tissue and an increase in the fatty tissue examined by MRI of thoracic and lumbar vertebrae.
5. At diagnosis, the presence of points 1. and 2. suggested AA, 3. ruled out any other causes of cytopenia, and 4. made the diagnosis of AA more definite. Although, the diagnosis of AA, in principal, depends on the exclusion of other entities, there are some cases in which it is difficult to differentiate from myelodysplastic syndrome with refractory anemia.

with this disorder. A family history of cytopenia should thus suggest the presence of an inherited disorder even when no physical abnormalities are present¹⁻⁴.

The presence of hypocellular bone marrow is required for a diagnosis of AA. Spicules from aspirate are surprisingly cellular in some patients despite overall marrow hypocellularity because most patients have residual pockets of continuing hemopoiesis. As a result, a 1-2 cm core biopsy is essential for accurately assessing cellularity. Mild dyserythropoiesis is not uncommon in aplastic anemia, especially in patients with simultaneous small to moderate populations of PNH cells. However, the presence of a small proportion of myeloid blasts, or dysplastic features in the myeloid or megakaryocyte lineages, favours a diagnosis of a hypoplastic MDS. Accurately differentiating AA from hypoplastic MDS can be challenging, especially in older patients among whom the latter syndromes are more common¹⁻⁴.

According to the internationally used criteria of severe AA, at least two of the following criteria must be confirmed to diagnose AA (1) hemoglobin < 10 g/dl, (2) platelet count < $50 \times 10^9/L$, (3) neutrophil count < $1.5 \times 10^9/L$ ^{5, 6}. It is important to note that some differences

exist in the parameters of pancytopenia in Japan. The proposed criteria of pancytopenia revised at 2005 by the IDHORC² must include all of the following (1) hemoglobin: male < 12.0 g/dl, female < 11.0 g/dl (2) leukocyte count < $4.0 \times 10^9/L$, and (3) platelet count < $100 \times 10^9/L$.

3) Severity of AA

Aplastic anemia encompasses a wide range of disease activity from very mild to severe forms of the disease. The risk of morbidity and mortality from AA correlates better with the severity of the cytopenia than with the degree of bone marrow cellularity. As a result, acquired AA is classified as non-severe, severe, or very severe based on the degree of peripheral blood pancytopenia. Bone marrow cellularity of less than 25% and very low values of at least two of three hemopoietic lineages (neutrophil count < $0.5 \times 10^9/L$, platelet count < $20 \times 10^9/L$, and an absolute reticulocyte count < $20 \times 10^9/L$) indicate a severe category⁵. Very severe AA meets the same criteria except that the neutrophil count is below $0.2 \times 10^9/L$ ⁶. The non-severe category is characterised by the presence of hypocellular bone marrow but cytopenia does not meet the criteria for severe disease. The 2-year mortality rate with supportive care alone for patients with severe or very severe AA approaches 80%; invasive fungal infections and overwhelming bacterial sepsis are the most common causes of death⁷. Non-severe AA is seldom life-threatening, and in most cases no therapy is necessary. There are also some differences in the parameters of severity in Japan. The revised criteria for the severity of AA by IDHORC at 2005 are as summarized in Table 2 in order to compare them with the criteria from previous reports.

2. Specific treatment of AA

1) Bone marrow transplantation (BMT)

The standard treatment for AA requires immunosuppression or BMT. Factors such as the patient age, the availability of a matched sibling donor, the severity of the disease, risk factors such as active infections or hemochromatosis, and the personal desires of the patient should be considered in determining whether a patient can be best treated by BMT or immunosuppression. The treatment of choice at most centers for young patients with severe AA who have an HLA-matched sibling donor is BMT. Survival after BMT from a matched sibling has recently improved, largely as a result of improved supportive care especially

Table 2. Definition of the severity of aplastic anemia
2-1. Proposal by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (revised at 2005^{*1})

Stage 1	Mild	Patients not fulfilling the criteria listed below
Stage 2	Moderate	Patients fulfilling more than 2 items listed below Reticulocytes $<60 \times 10^9/L$ Neutrophils $<1.0 \times 10^9/L$ Platelets $<50 \times 10^9/L$
Stage 3	Close to severe	Patients fulfilling more than 2 items listed below and requiring constant red blood cell transfusion ^{*2} Reticulocytes $<60 \times 10^9/L$ Neutrophils $<1.0 \times 10^9/L$ Platelets $<50 \times 10^9/L$
Stage 4	Severe	Patients fulfilling more than 2 items listed below Reticulocytes $<20 \times 10^9/L$ Neutrophils $<0.5 \times 10^9/L$ Platelets $<20 \times 10^9/L$
Stage 5	Very severe	Patients with neutrophils $<0.2 \times 10^9/L$ fulfilling more than 1 item listed below Reticulocytes $<20 \times 10^9/L$ Platelets $<20 \times 10^9/L$

*1: Revised form of the criteria proposed at 1998.

*2: More than 2 units of red blood cell transfusion.

2-2. Definition of severity according to references 5 and 6

Severe AA	<ul style="list-style-type: none"> BM cellularity $<25\%$, or $25-50\%$ with $<30\%$ residual hemopoietic cells 2/3 of the following: <ol style="list-style-type: none"> Neutrophils $<0.5 \times 10^9/L$ Platelets $<20 \times 10^9/L$ Reticulocytes $<20 \times 10^9/L$
Very Severe AA	As for severe AA but neutrophils $<0.2 \times 10^9/L$
Non-severe AA	Patients not fulfilling the criteria for either severe or very severe AA

in the prophylaxis against graft-versus-host disease (GVHD). In patients younger than 30 years of age, the cure rates after BMT from an HLA-matched sibling range between 70% and 90%. Younger patients generally tolerate BMT better and have fewer long-term problems with GVHD. A major advantage of BMT is that it greatly reduces the risk of relapse and the outgrowth of late clonal disorders such as MDS and PNH. The incidence of graft rejection has fallen to 5-10% since 1980. GVHD remains a problem: the probability of acute GVHD grade II-IV is $18 \pm 3\%$ and chronic GVHD of any grade is $26 \pm 5\%$, for patients transplanted after 1990⁹. The transplant-related mortality (TRM) approaches 50% in patients older than 40 years of age⁸. TRM and the risk of GVHD are roughly two times higher with unrelated donors than with matched sibling donors¹⁰. Therefore, BMT from

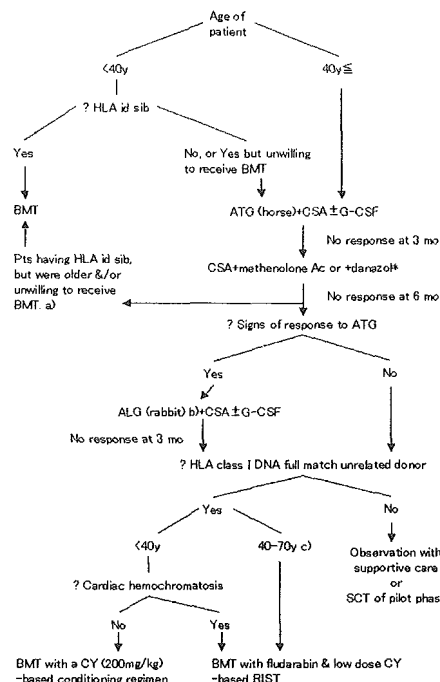


Figure 1. Algorithm for the treatment of severe AA (stages 3-5)²

a) Consider RIST for older patients. b) At the 2nd trial, only rabbit anti-human T-lymphocyte globulin (ALG) (Zetbulin^R, NIPPON ZOKI Pharmaceutical Co., Osaka) is covered by the health insurance in Japan. If the situation permits, horse anti-thymocyte globulin (ATG) could be administered again or rabbit ATG imported by the individual could be used because an effective rate of ALG has a possibility that is inferior to ATG. The re-administered horse ATG may cause a strong allergic reaction. However, no side effects or serious illness have been described in recent studies. Note that, because the re-administration of horse ATG is not generally allowed in Japan, it is necessary to receive the special review by the Committee for the Protection of Human Subjects. Moreover, it is preferable to perform trials as a multi-center trial in order to clarify effectiveness and toxicity. c) When BMT is impossible, clinical course should be observed by the supportive therapy. Abbreviations: HLA id sib: HLA identical sibling, BMT: bone marrow transplantation, RIST: reduced intensity stem cell transplantation, ATG: anti-thymocyte globulin, CSA: cyclosporine, methenolone Ac: methenolone acetate, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor, CY: cyclophosphamide, and SCT: stem cell transplantation.

unrelated donors and BMT for the older patients (40 years \leq) are generally reserved for patients who do not respond to antithymocyte globulin (ATG) and cyclosporine (CSA). The treatment algorithm shown in Figure 1 developed by the IDHORC may be used as a guide in caring for patients with severe AA. Controversy remains concerning the upper age limit for BMT. Progress in the conditioning used to treat severe AA has recently been achieved using non-myeloablative and highly immunosuppressive regimens to help prevent graft rejection, and GVHD, and these regimens especially benefit elderly patients, although further assessment is

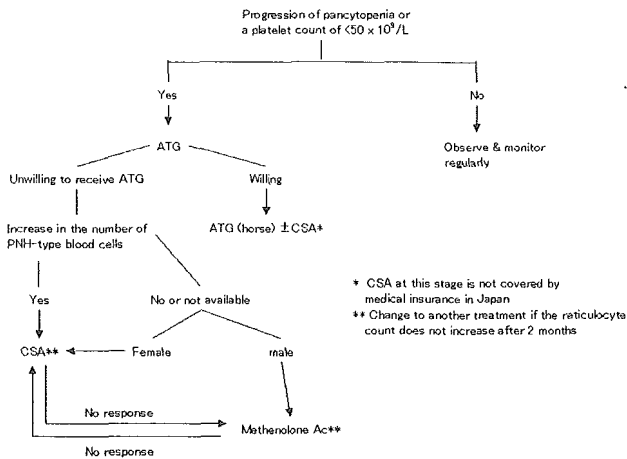


Figure 2. Algorithm for the treatment of non-severe AA (stages 1 and 2)²

No large-scale clinical trial to analyze AA of this severity has yet been performed. Horse ATG has a merit of short period of time needed to treat but has demerits of the necessity for hospitalization and platelet transfusion. Corticosteroid therapy is not recommended because the effective rate is not sufficient enough to accept the toxicity and more effective alternative therapies have now been available. CSA is effective in about 50% after a single administration in patients of this severity. The period of time needed to evaluate the effect is shorter than for methenolone Ac and if the dosage is 4 mg/kg or less, then an irreversible, opposite side effect such as renal damage and defeminization, etc. does not usually occur. Therefore, it is necessary to try CSA in the female patients earlier than methenolone Ac. Even if the patient is a male, the administration of CSA is preferable to methenolone Ac because a higher, more effective rate is expected when the number of PNH-type cells increases slightly in the peripheral blood. When cytopenia progresses further while administering these agents, thus requiring red blood cell and platelet transfusions, then such administration should be stopped. In this case, the severity of symptoms applies to the algorithm for the treatment of severe AA of stage 3 or more regarding the change in treatment.

still needed⁴. The current standard treatment regimen consists of high dose cyclophosphamide (CY) and ATG, with methylprednisolone (mPSL). The recommended post transplant immunosuppression is CSA and short course methotrexate. However, no standard regimen exists in patients with unrelated donors or in older patients¹⁻⁴.

2) Immunosuppressive therapy

Immunosuppressive therapy with ATG and CSA is used in patients who are not candidates for BMT because they are older or lack a matched sibling donor. The response rates to ATG and CSA range between 60% and 80%, with the 5-year survival similar to those observed after BMT¹¹. However, in contrast to BMT, in most of these patients the disease is not cured. Most patients do not achieve normal blood counts, and many suffer a relapse, become dependent on CSA, or are at risk of later

developing clonal disease, between 5-10% for MDS/AML and 10-15% for hemolytic PNH, thus contributing to the lack of a plateau for survival¹⁻⁴. However, immunosuppressive therapy can either offer transfusion independence or reduce the patient's risk for developing a severe infection due to neutropenia.

So far little evidence has been reported regarding the outlook for patients with non-severe AA. In addition, whether the treatment of non-severe AA affects survival remains to be elucidated. Although this disorder can progress, many patients remain stable for years, and some spontaneously improve even without any specific treatment. The treatment should be selected based on the degree of cytopenia. Patients with asymptomatic cytopenia probably need no treatment. Those with progressive cytopenia and those with a platelet count of $< 50 \times 10^9/L$ might benefit from a trial of immunosuppressive therapy with ATG and CSA. The treatment algorithm shown in Figure 2 developed by the IDHRC may be used as a guide in treating patients with non-severe AA².

Acquired pure red cell aplasia (PRCA)

1. Diagnosis

1) Clinical presentation

Acquired PRCA can occur either suddenly or insidiously over weeks to months. The clinical manifestations tend to be proportional to the degree of anemia and can include dyspnoea on exertion and fatigue, and rarely bleeding tendency and fever. The underlying disease of PRCA is heterogeneous, as summarized in Table 3. A preceding history of infection, usually 1-3 weeks before onset, may often indicate virus-induced PRCA. In immunosuppressed individuals, a parvovirus B19 infection may result in a more chronic type of bone marrow failure, which clinically occurs as PRCA. PRCA has been reported to be associated with several drugs and toxins, as documented by the fact that the anemia remits shortly after the removal of the causative agent. PRCA also occurs in association with collagen vascular diseases, leukemia, lymphoma, thymoma, solid tumors, treatment with recombinant human erythropoietin, ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation and pregnancy. Depending on the cause, the course can be acute and self-limiting or chronic with rare spontaneous remissions^{12, 13}.

2) Investigations required for Diagnosis

To confirm a diagnosis of PRCA, the following signs and

Table 3. Classification of pure red cell aplasia

Congenital hypoplastic anemia (DBA)	(Secondary, associated with)
Acquired pure red cell aplasia	Infections
Idiopathic	Human B19 parvovirus
Secondary, associated with	Human immunodeficiency virus
Thymoma	T-cell leukemia-lymphoma virus
Hematologic malignancies	Infectious mononucleosis
Chronic lymphocytic leukemia	Viral hepatitis
B-cell type	Mumps
T-cell type	Cytomegalovirus
LDGL	Atypical pneumonia
Hodgkin lymphoma	Meningococemia
Non-Hodgkin lymphoma	Staphylococemia
Multiple myeloma	Leishmaniasis
Waldenstrom macroglobulinemia	Chronic hemolytic anemias
Chronic myelocytic leukemia	Collagen vascular diseases
Chronic idiopathic myelofibrosis	Systemic lupus erythematosus
Essential thrombocythemia	Rheumatoid arthritis
Myelodysplastic syndromes	Mixed connective tissue disease
Acute lymphoblastic leukemia	Sjogren syndrome
Solid tumors	Drugs and chemicals
Carcinoma of the stomach	Pregnancy
Adenocarcinoma of the breast	Severe renal failure
Squamous cell carcinoma of the lung	Severe nutritional deficiencies
Epidermoid carcinoma of the skin	Miscellaneous
Carcinoma of the thyroid	Post-ABO-incompatible BMT
Renal cell carcinoma	Angioimmunoblastic lymphadenopathy
Carcinoma of an unknown primary site	Autoimmune multiple endocrine gland insufficiency
Kaposi sarcoma	Autoimmune hypothyroidism
	Autoimmune chronic hepatitis
	Anti-EPO antibodies after treatment with EPO

LDGL, lymphoproliferative disease of granular lymphocytes. BMT, bone marrow transplantation. EPO, erythropoietin. Performed according to the criteria described in references 13 and 14, with minor modifications.

investigations have been proposed in Japan by the IDHORC in 2005 (Director; Mitsufumi Omine, M.D.)¹⁴ including (1) clinical presentation (2) anemia with a decrease of reticulocytes and erythroblasts in the bone marrow (3) a normal number of leukocytes and a normal platelet count (4) identifying the possible causes of PRCA according to clinical history, a previous history of drug use and toxins or infection, blood chemistry, immunological examination including auto-antibodies, a bone marrow examination and a biopsy including a chromosome analysis, a rearrangement of T cell receptor (TCR), a virological examination including parvovirus B19, and computed tomography (CT) and/or MRI examinations to rule out the presence of thymoma and neoplasms. At diagnosis, the above factors (1)-(3) indicate PRCA, while (4) identifying the underlying disease. The classification of the clinical course (acute or chronic) and pathogenesis, such as secondary or idiopathic disease (no definite underlying disease) is essential to select the optimal therapeutic modality. See Table 4 for a summary of the investigations required to accurately diagnose PRCA.

A complete blood count, a differential count of leukocytes, a reticulocyte count, and a bone marrow aspirate examination and biopsy can help to make an accurate diagnosis. Today, an analysis of TCR rearrangement may be essential for ruling out an entity of lymphoproliferative disease of granular lymphocytes (LDGL). LDGL, also referred to as large granular lymphocyte leukemia (LGL) or granular lymphocyte proliferative disorders (GLPD), often has unique clinical features such as autoimmune diseases including AA, PRCA, neutropenia and thrombocytopenia. LDGL is the most frequent underlying disease of secondary PRCA¹⁵. An increase of CD3+/CD56- or CD3-/CD56+ cells by peripheral-blood flow cytometry and/or a CD4/8 ratio <1.0 suggests the existence of GLPD. Acquired PRCA induced by a parvovirus B19 infection typically produces an acute self-limiting disease, and it also often produces a characteristic morphologic finding: the presence of giant proerythroblasts in the bone marrow. Recent exposure to the virus is confirmed by the presence of anti-B19 IgM antibodies in the serum. A diagnosis can also be established by the presence of B19 DNA¹⁵.

Table 4. Summary of the signs and investigations required for the diagnosis of pure red cell aplasia [14]

1. Patients with PRCA usually present with signs of anemia, without bleeding tendency and association with infection. Diamond-Blackfan anemia (DBA) is a rare congenital hypoplastic anemia. Congenital anomalies are present in some cases. The majority of cases are sporadic, although some familial cases have occurred.
2. The following findings should be seen 1) anemia 2) decrease of reticulocytes 3) erythroblastopenia in the bone marrow
3. The following are usually normal, but may occur due to underlying disease. 1) leukocyte count 2) platelet count
4. After making a diagnosis of PRCA based on the above 3 criteria, the underlying disease should be assessed by the following signs and investigations. 1) clinical history 2) a previous history of drugs and toxins 3) a previous infection 4) blood chemistry 5) an immunological examination including auto-antibodies 6) a bone marrow examination and biopsy including a chromosome analysis 7) a rearrangement of T cell receptor 8) a virological examination including parvovirus B19 9) computed tomography and/or MRI investigations to rule out thymoma and neoplasm
5. Classification of the clinical course and pathogenesis Acute, transient: Patients ameliorate within 1 month and recover completely within 3 months by observation alone or after the cessation of any associated drug. Chronic : Patients not fulfilling the above criteria Idiopathic : Patients with no underlying disease Secondary : Patients with previous or an associated underlying disease

2. Treatment of idiopathic acquired PRCA

In idiopathic acquired PRCA, immunosuppressive therapy including corticosteroids such as prednisolone (PSL) and methyl-prednisolone as well as cyclophosphamide (CY) and cyclosporine (CSA) have been proven to be useful (2-6). Up to the present, no data exists favoring one type of treatment over another. In addition, the overall long-term response and relapse rates after immunosuppressive therapy for PRCA have yet to be elucidated. The efficacy of PSL, CY and CSA for the patients with idiopathic or secondary PRCA ranges between 30-56%, 7-20% and 75-87%, respectively¹²⁻¹⁶. Although it is evident that the efficacy of CSA is the highest amongst PSL, CY and CSA, PSL has been recommended as the most appropriate first-line therapy^{12,13}. To assess the first-line therapy, it is necessary to take into consideration the age of the patients, the potential short- and long-term side effects,

the relapse-free survival (RFS), the overall survival (OS), and the cost of treatment. CSA therapy is more expensive and requires the monitoring of the renal function. Moreover, RFS and OS for CSA therapy remains uncertain. Very recently, the IDHORC (Director; Mitsufumi Omine, M.D.) conducted a nationwide survey of immunosuppressive therapy for idiopathic acquired PRCA in Japan to learn about the natural history, treatment outcome and prognosis of this disorder, and eventually to be able to propose an optimal first-line therapy¹⁴.

Corticosteroid-responsive patients mostly relapse within 24 months¹². The IDHORC survey revealed the relapse rate of CSA- and corticosteroid (PSL)-responsive patients to be 36 % for a median observation period of 38 months and 57% for 37 months, respectively. A Kaplan-Meier analysis suggested that CSA may result in a longer remission duration than for PSL, although there was no statistical significance ($p=0.114$). In the era when CSA was not clinically available, the median survival of the patients was 14 years for idiopathic PRCA and 4 years for secondary acquired PRCA¹⁷. The Kaplan-Meier estimates of the overall survival in the present patient cohort did not reach 50 % irrespective of the primary treatment. This improvement in the survival is, at least partly, due to the introduction of CSA into clinical use.

It is important to note that the CSA-responsive patients almost invariably relapsed after they stopped taking the drug. Only two of 16 patients relapsed who had been continuously taking CSA. On the other hand, the relapsed patients who showed a good response to corticosteroids tend to deteriorate during maintenance therapy. These observations imply that acquired PRCA may be a controllable but often incurable disease, and that CSA may be superior to corticosteroids as a maintenance therapy. Although CSA is more expensive than PSL, the cost of CSA therapy might be justified by the decreased probability of a relapse and the associated requirement of blood transfusions, which carry the dangers of hemolysis, infections, iron overload with possible superoxide damage to body tissues, and the consequences of immunosuppression.

Based on this nationwide survey¹⁴, CSA appears to be the treatment of choice for idiopathic acquired PRCA in adults, at least in the Japanese population. In CSA-resistant patients, the optimal dosage of CSA was less than that used in the CSA-responding patients with a median dose of 3.3 vs. 5.2 mg/kg, and two non-

responders ceased taking CSA within two months. In the present patient cohort, responses to CSA were recognized in 60% of the patients at one month, in 75% at three months and in 85% at six months after starting CSA therapy. Therefore, it may be advisable to give CSA at an initial dose of 6 mg/kg BW for 3 to 6 months. This treatment schedule is reasonable because the anemia and/or neutropenia associated with T-cell large granular lymphocyte leukemia can be successfully treated with CSA 5-10 mg/kg/day for at least three months¹⁸. Although the use of higher doses of CSA such as 12 mg/kg per day is recommended for patients resistant to PSL and CY¹⁹, such a dosage might be toxic for Japanese PRCA patients.

Conclusion

In BMT for the patients with AA, no standard regimen exists in patients with unrelated donors or in older patients. Patients who are over 40 years of age (and possibly also for those from 30-40 years of age) should only receive non-myeloablative BMT. The monoclonal antibody Campath-1H might also be an alternative to ATG. In patients with PRCA, we do not yet know how long CSA can be safely administered to patients. Organ transplant experiences have taught us that long-term immunosuppression is associated with post-transplant malignancies²⁰. Therefore, a continuous and careful follow-up is required for patients receiving long-term CSA therapy. Combination therapy, such as CSA/PSL/ATG, as used in AA, Campath-1H, or rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody), could be investigated in future clinical trials to learn whether or not this modality might more effectively produce a durable remission while also reducing the risks of blood transfusion and the development of post-CSA malignancies.

References

1. Greer JP, Foerster J, Lukens J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds): Acquired and inherited aplastic anemia syndromes. Wintrobe's Clinical Hematology, 11th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, London, pp1397-1417, 2004.
2. Omine M, Nakao S, Urabe A, et al. Clinical guide for the diagnosis and management of plastic anemia. Report of Hematopoietic Organs Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, pp21-42, 2005.
3. Young NS. Acquired aplastic anemia. Ann Intern Med. 2002; 136:534-546.
4. Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. Lancet 2005; 365:1647-1656.
5. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. Blood. 1976; 48:63-70.
6. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. Br J Haematol. 1988; 70:177-182.
7. Camitta BM, Thomas ED, DG Nathan DG, et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. Blood 1979; 53:504-514.
8. Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. Semin Hematol. 2000; 37:30-42.
9. Passweg JR, Socié-G, Hinterberger W, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved?. Blood 1997; 90:858-864.
10. Bacigalupo A, Oneto R, Bruno B, et al. Current results of bone marrow transplantation in patients with acquired severe aplastic anemia: report of the European Group for Blood and Marrow transplantation, Acta Haematol. 2000; 103:19-25.
11. Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EMBT SAA Working Party, Blood 1995; 85:1348-1353.
12. Dssypris EN. Pure red cell aplasia. Baltimore MD, Johns Hopkins Univ Press, 1988.
13. Foerster J, Lukens J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds): Red cell aplasia. Wintrobe's Clinical Hematology, 11th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, London, pp1421-1427, 2004.
14. Omine M, Sawada K, Urabe A, et al. Clinical guide for the diagnosis and management of

pure red cell aplasia. Report of Hematopoietic Organs Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, pp57-74, 2005.

15. Fisch P, Handgretinger R, Schaefer HE. Pure red cell aplasia. *Brit J Haematol.* 2000; 111:1010-1022.
16. Mamiya S, Itoh T, Miura AB. Acquired pure red cell aplasia in Japan. *Eur J haematol.* 1997; 59: 199-205.
17. Clark AD, Dessypris EN, Krantz SB. Studies on pure red cell aplasia. XI. Results of immunosuppressive treatment of 37 patients. *Blood* 1984; 63: 277-286.
18. Battiwalla M, Melenhorst J, Sauntharajah Y, et al. HLA-DR4 predicts haematological response to cyclosporine in T-large granular lymphocyte lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol.* 2003; 123: 449-453.
19. Marmont AM. Therapy of pure red cell aplasia. *Semin Hematol* 1991; 28:285-297.
20. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2004; 4:222-230.

Name : Kenichi Sawada

Present Address :

Hondo-1-1-1, Akita City 010-8543

Education :

1970-1976 M.D. - Hokkaido University School of Medicine
1986 Ph.D. - Hokkaido University School of Medicine
Research and Professional Experience :
1976-1977 Residency - Department of Internal Medicine II,
Hokkaido University School of Medicine
1978-1985 Research Fellow - Department of Internal Medicine II,
Hokkaido University School of Medicine
1986-1987 Research Fellow - Division of Hematology, Vanderbilt
University School of Medicine, Nashville, TN, U.S.A.
1988-1989 Assistant Professor, Division of Hematology,
Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, U.S.A.
1989-1993 Assistant Professor - Department of Internal Medicine II,
Hokkaido University School of Medicine
1993-1995 Lecturer - Department of Internal Medicine II,
Hokkaido University School of Medicine
1996-2001 Associate Professor, Department of Internal Medicine II,
Hokkaido University School of Medicine
2002-Present Professor, Department of Internal Medicine III,
Akita University School of Medicine

Membership :

Japanese Society of Hematology
Japanese Society of Clinical Hematology
American Society of Hematology

Major Committee Assignments :

Councilor, Japanese Society of Hematology

Editorial Boards :

Japanese Society of Hematology

Major Research Interest :

Hematopoietic stem cell
Stem cell transplantation

Publications :

1. Sawada,K. Krantz,S.B. Kans,J.S. Dessypris,E.N. Sawyer,S.T. Glick,A.D. and Civin,C.I.: Purification of human erythroid colony-forming units and demonstration of specific binding of erythropoietin. *J. Clin. Invest.*, 80, 357-366, 1987
2. Sawada,K. Krantz,S.B. Dessypris,E.N. Koury,S.T. and Sawyer,S.T.: Humancolony-forming units-erythroid do not require accessory cells, but do require direct interaction with insulin-like growth factor I and/or insulin for erythroid development. *J. Clin. Invest.*, 83, 1701-1709, 1989
3. Sawada,K. Sato,N. Notoya,A. Tarumi,T. Hirayama,S. Takano,H. Koizumi,K. Yasukouchi,T. Yamaguchi,M. Koike,T.: Proliferation and differentiation of myelodysplastic CD34+ cells: Phenotypic subpopulations of marrow CD34+ cells. *Blood* 85:194-202, 1995
4. Sawada,K. Ieko,M. Notoya,A. Tarumi,T. Koizumi,K. Kitayama,S. Nishio,H. Fukada,Y. Yasukouchi,T. Yamaguchi,M. Koike,T.: Role of cytokines in leukemic type growth of myelodysplastic CD34+ cells. *Blood* 88:319-327, 1996
5. Fukaya H, Xiao W, Inaba K, Suzuki Y, Hirokawa M, Kawabata Y, Komatsuda A, Endo T, Kishimoto H, Takada G, and Sawada K. Codevelopment of dendritic cells along with erythroid differentiation from human CD34+ cells by tumor necrosis factor- α *Exp Hematol* 32:450-460,2004

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、骨髄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100万人に対し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100万人に対し0.3人であると推定される。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：骨髄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

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腫、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一つである。

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。遺伝性球形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
α -Methyl dopa	Leuprolide
Aminopyrine	Linezolid
Anagyrine	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- α	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、サザンブロット法や 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/ μ 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/ μ 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/ μ 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。理学上、

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抹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。

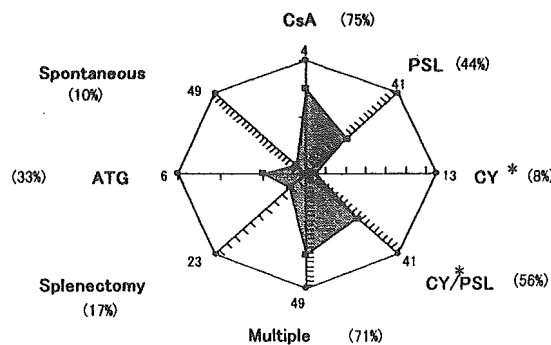


図 1. 慢性後天性 PRCA の治療成績 (Vanderbilt-Affiliated Hospital)。患者総数 49 例 (特発性 32 例、続発性 15 例)。一人の患者が複数の治療を受けている場合を含む。CsA : cyclosporin A, PSL : prednisolone, CY* : cyclophosphamide が主体で azathiopurine を含む、multiple : CsA を除く免疫抑制療法 ± ATG ± 脾摘 ± γ -globulin など、ATG : anti-thymocyte globulin, Spontaneous : 自然寛解。図には示していないが 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)

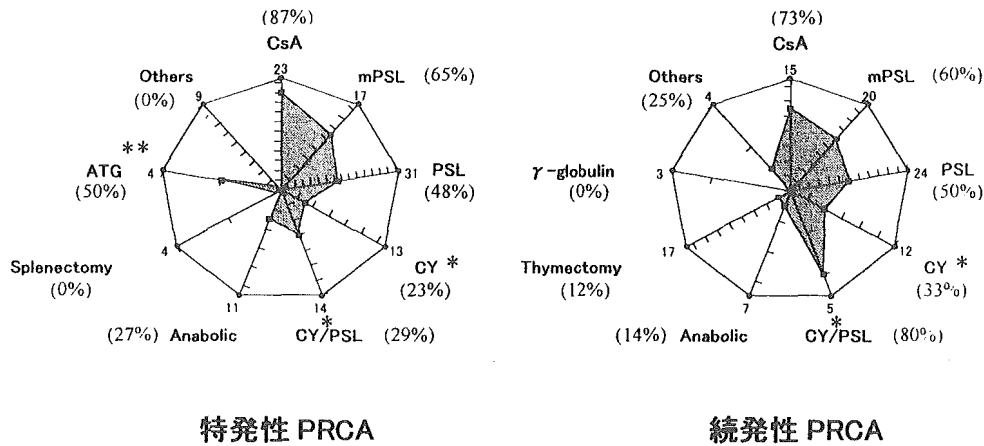


図 2. 本邦における慢性後天性 PRCA の治療成績。後天性慢性 PRCA のうち 51 例が特発性で、64 例は胸腺腫や血液疾患・膠原病などの基礎疾患を有する続発性。CsA : cyclosporin A, mPSL : methylprednisolone パルス療法、PSL : prednisolone, CY* : cyclophosphamide が主体で azathiopurine を含む、Anabolic : anabolic steroid, ATG** : anti-thymocyte globulin/anti-lymphocyte globulin, Others : 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