厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

（難治性疾患政策研究事業）

特発性造血障害に関する調査研究

平成２８年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　荒井　俊也

平成２９（２０１７）年5月

目　次

I．委託業務成果報告（総括）

特発性造血障害に関する調査研究　荒井　俊也　1

II．委託業務成果報告（業務項目）

1．骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

小澤　敬也　20

2．エクリズマブ奏功不良例の解析

金倉　譲　23

3．再生不良性貧血の免疫病態における HLA-B4002 の重要性

中尾　眞二　26

4．わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

赤司　浩一　29

5．後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

廣川　誠　32

6．骨髄異形成症候群の予後リスクに関する研究

宮﨑 泰司　34

7．再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究

髙折 晃史　37

8．造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討先天性造血不全症候群の研究

岡本　真一郎　41

9．先天性造血不全症候群の研究

中畑　龍俊　44

10．特発性造血障害の治療決断に関するデータの二次利用解析系の構築

神田　善伸　48

11．重症再生不良性貧血の罹患率の推計―臨床調査個人票の解析―

太田　晶子　50

III．研究成果の刊行に関する一覧表　55

IV．研究協力者成果報告　64

V．特発性造血障害の診療の参照ガイド平成 28 年度改訂版・別刷　71

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
総括研究報告書

研究代表者：荒井　俊也（東京大学医学部附属病院　血液・腫瘍内科・講師）

研究要旨

本研究班では、再生不良性貧血（再不貧）、溶血性貧血、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄線維症の 4 疾患を主な対象として、造血幹細胞移植領域、小児科領域、疫学領域という観点からのアプローチも加えつつ、疫学・病因・病態・診断・治療・予後などを包摂した研究を推進してきた。

再不貧領域では、HLA-B*40:02 欠失顆粒球陽性例で免疫抑制療法の有効率が高いことを明らかにした。臨床調査個人票を用いた調査から、国内の罹患率は、およそ 8.3（/100 万人年）と推計された。再不貧に対する免疫抑制療法の成績を後方視的に解析し、ウサギ抗体ではウマ抗体に比べて奏効率が低く感染症合併が多い可能性があることを明らかにした。また、後天性赤芽球癆の長期予後に関する前向きコホートの観察を開始し、181 例の担当医から協力を得ることになった。溶血性貧血領域では、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)について、レジストリ(全 4668 例中日本からは 38 例)を用いたアジア対非アジアの疫学調査を行った。また、*PIGT* 変異による非典型 PNH の臨床像を調査した。MDS 領域では、骨髄異形成症候群のセントラルレビュー・追跡調査研究を行い、IPSS-R の very low risk 群から intermediate risk 群までの予後が比較的良好で、high risk 群および very high risk 群と分離されることを明らかにした。また、診断から時間が経過した場合の IPSS-R の有効性を解析し、予後層別化力は時間経過に従って低下することを明らかにした。MDS の移植適応診断時点を起点とする前向き調査研究の症例蓄積を 86 例まで進めた。再不貧, MDS 症例のセントラルレビューと追跡調査を継続し、2016 年は 19 例を新規に集積した。また、家族性 MDS の 21 家系 33 名を集積しさらに集積を続けた。原発性骨髄線維症(MF)について 17 年間の疫学調査をまとめ、生存期間中央値 47 ヶ月、3 年全生存率 59%であることを明らかにした。また、二次性 MF の全国調査を継続し、新たに 56 例を登録し累計 252 例が集積された。解析から、多血症由来の MF は本態性血小板血症由来の MF と比べ、基礎疾患発症から MF 発症までの期間が長い、ヘモグロビン濃度が高い、白血球数が多い、末梢血芽球割合が低いという特徴を有していることがわかった。小児血液がん学会の再生不良性貧血・骨髄異形成症候群委員会における中央診断事業を通じて登録された 1500 例以上の症例の調査を行ない、小児再不貧と小児不応性血球減少症の臨床像は区分けする意義に乏しいことを明らかにした。

これらの研究結果を総合して、特発性造血障害の診療の参照ガイドの改訂を行い、web 上に公開した。

研究分担者

小澤 敬也
東京大学医科学研究所・附属病院長　教授
金倉 譲
大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学　教授
中尾 眞二
金沢大学医薬保健研究域医学系　教授
廣川 誠
秋田大学大学院医学系研究科 総合診療・検査診断学　教授
赤司 浩一
九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学　教授
宮﨑 泰司
長崎大学原爆後障害医療研究所原爆・ヒバクシャ医療部門血液内科学　教授
髙折　晃史
京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学研究分野　教授
岡本 真一郎
慶應義塾大学医学部血液内科　教授
中畑 龍俊
京都大学 iPS 細胞研究所　臨床応用研究部門　疾患再現研究分野　特定拠点　教授
神田 善伸
自治医科大学内科学講座血液学部門　教授
太田　晶子
埼玉医科大学医学部公衆衛生学　准教授

A．研究目的

再生不良性貧血(再不貧)、溶血性貧血、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄線維症の 4 疾患を主な対象として、これまでの研究を承継し発展させるかたちで、わが国を代表する専門医・研究者による調査研究が平成 26 年度に開始した。既に、再不貧臨床調査個人票改定案の作成、成人赤芽球癆や骨髄線維症の疫学調査、発作性夜間血色素尿症や溶血性貧血のレジストリ登録、先天性造血不全症候群や MDS 症例のセントラルレビュー、などの研究事業が進行中である。疾患の実態を把握し的確な診断・治療法を確立するためには多くの未解決の課題がなお残されており、それらの解明を目指して、全国の診療施設や関係学会の参加の下に各疾患の登録と検体収集を通じてさまざまなアプローチによる大規模な研究推進を行うことが、本研究の特徴である。具体的には、これまに本研究班が行った全国調査に基づき赤芽球癆の治療法を確立するとともに、難治性症例の病態解明と標準的治療の確立に取り組む。再不貧患者にみられる HLA-クラスⅠ欠失血球の解析を HLA-B アレルに広げ、免疫抑制療法に対する反応性との関係を明らかにする。再不貧と MDS について一元的な多施設症例登録と中央診断制度を継続し両疾患の臨床像と治療成績の把握、診断一致率の向上、ならびに標準的治療法の開発のための基礎資料とする。より良い治療戦略策定のため国内症例と海外症例の臨床的予後因子を比較検討する。これまで継続してきた 16 年間の前方視的患者登録を継続するとともに、治療実態の把握が可能な登録システムを構築する。また本領域では新規治療法が数多く登場しつつあるため、本研究では国際的な視点とわが国の実状に即した視点の双方から新規治療法の適切な使用法や効果予測因子を探索する。具体的には発作性夜間血色素尿症に対する補体阻害薬の使用方法・本邦固有の現象である補体遺伝子変異による補体阻害薬の不応例の解析と新規補体阻害薬の検討。MDS に対する DNA メチル化阻害剤、レナリドミドの病型別効果などを検討する。造血幹細胞移植のリソース利用の最適化のために、適応や実態について、関係学会とも連携して検討する。特に MDS に対する造血幹細胞移植後の免疫能と移植後の臨床経過との関連について解析し、将来的な細胞療法の開発を目指している。これらの成果は疾患別「診療の参照ガイド」の改訂を行い、全国の診療施設で利用可能とする。

1. 再生不良性貧血（再不貧）・赤芽球癆

①再生不良性貧血の免疫病態における HLA-B4002 の重要性

新規発症の特発性再生不良性貧血患者（aplastic anemia: AA）の約 25%では、6pLOH によって HLA クラスⅠアレルを欠失した白血球が検出される。これは、特定のクラスⅠアレルによって提示される自己抗原に特異的な CTL の攻撃を免れた造血幹・前駆細胞が造血を支持しているためと考えられる。しかし、6pLOH では HLA-A、C、B の各アレルを含むハプロタイプが欠失するため、どのアレルが抗原提示に重要かは不明であった。

6pLOH 陽性血球において欠失するハプロタイプに高頻度に含まれるクラス Ⅰ アレルを検討したところ、HLA-B*40:02 が特に高頻度であった。もし、このアレルが抗原提示に重要な役割を果たしているとすれば、ハプロタイプ欠失だけでなく、B4002 を単独で欠失する白血球が検出されるはずである。最近我々は、HLA-B*40:02（B61）に対するモノクローナル抗体の作成に成功した。今回、この抗 B61 抗体を用いて AA 患者における HLA-B*40:02 の欠失頻度を確認するとともに、欠失の原因となる遺伝子変異を検索した。

②後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

後天性慢性赤芽球癆は赤血球系前駆細胞の増殖・分化の障害による難治性貧血であり、平成 27 年 7 月に指定難病として認定された。後天性慢性赤芽球癆

に対する至適治療の確立のため、前向きコホート研究のデザインのもとに、一次エンドポイントとして後天性慢性赤芽球癆の全生存、二次エンドポイントとして免疫抑制療法の奏効率、輸血依存症例の割合、輸血依存症例における鉄キレート療法の実施状況と予後を縦断的に調査する。

③重症再生不良性貧血の罹患率の推計―臨床調査個人票の解析―

患者数の把握とその疫学特性の把握は疾病対策の基本である。再生不良性貧血の頻度については、受給者数（患者数つまり有病数）は厚生労働統計の衛生行政報告例から得られるが、この資料からは罹患数（例えば1年間に新たに罹患する者の数）は把握できない。

再生不良性貧血は、厚生労働省の特定疾患治療研究事業として医療受給対象疾患に指定されてきた。2015年からは、難病対策の制度変更に伴い、難病法に基づく指定難病として医療費助成対象となっている。これまでの特定疾患治療研究事業は、患者の医療費の自己負担分を公費で補助し、受療を促進することで多くの患者情報を得て病因解明や治療法開発などの調査研究を推進しようとするものである。特定疾患治療研究事業において、臨床調査個人票（個人票）は全ての医療受給申請で提出され、これにより患者（医療受給者）の基本的臨床情報を得ることができる。厚生労働省の難病患者認定適正化事業において、個人票の内容は、都道府県（あるいは保健所）によって、WISH（厚生労働省行政情報総合システム）に導入されている特定疾患調査解析システムに電子入力され、オンラインで厚生労働省へデータが届く仕組みになっている。2003年度以来、本格的に電子入力されるようになり、その利用が可能となっている。

本研究の目的は、臨床調査個人票（個人票）を利用し、我が国の再生不良性貧血の罹患数（罹患率）の推計を試みること、特に重症度を分けて検討し、重症再生不良性貧血の罹患率を明らかにすることである。さらに、その罹患率推計の方法について評価・検討する。

④特発性造血障害の治療決断に関するデータの二次利用解析系の構築

重症再生不良性貧血の初期治療の決断のために必要となる情報として、免疫抑制療法における早期死亡の解析をメタアナリシスの手法を用いて行う。さらに免疫抑制療法と造血幹細胞移植の成績と比較する臨床決断分析を計画する。これらの研究成果を元にして、再生不良性貧血患者の移植適応について再考し、ガイドラインに反映させる。

⑤重症の再生不良性貧血患者の特性

再生不良性貧血は、1972年から難病として医療費助成の対象となってきた。難病の医療費助成の支給認定申請には、診断書（臨床個人調査票）を都道府県に提出する必要があり、その内容は都道府県によってWISH（厚生労働省行政情報総合システム）に導入されている特定疾患調査解析システムに電子入力され、オンラインで厚生労働省へデータが届く仕組みとなっていた。2003年から本格的に電子入力されるようになり、その利用が可能となった。

2015年からは「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づく指定難病として、引き続き医療費助成の対象となっている。指定難病では、重症度分類で軽症と判断された場合は医療費助成の対象外となった。但し、一定の医療費負担が継続している場合は、重症度分類で軽症と判断されても医療費助成の対象となる。

このような背景を考慮して、本研究では、重症の再生不良性貧血患者について、臨床調査個人票を用いて特性を明らかにすることを目的とした。

2. 溶血性貧血

①エクリズマブ奏功不良例の解析

H27年より新たに指定難病に認定された発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、補体介在性の血管内溶血に起因する貧血、ヘモグロビン尿を主徴とする後天性の造血幹細胞疾患である。溶血の治療薬としてヒト化抗C5抗体（エクリズマブ）が開発され、溶血抑制のみならず、QOLや予後を劇的に改善した。ところが、本邦AEGIS試験において、全く溶血抑制効果を示さない不応例が見いだされ、C5のヘテロ接合性塩基置換 c.2654G>A（p.Arg885His）が原因で、標的分子の遺伝子多型は分子標的療法の効果発現を規定する重要な要因であることを報告した（NEJM,370,632,2014）。我々は、エクリズマブ奏功不良例解析のシステムを構築し、日本全国、世界各国の奏功不良例を解析している。

3. 骨髄異形成症候群(MDS)

①骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

患者数や多彩な病型により新薬開発の難しい骨髄異形成症候群において、効率的な開発を進めるためには、国際的な規制及び開発動向の調査が必須である。

②骨髄異形成症候群の予後リスクに関する研究

骨髄異形成症候群（MDS）は高齢者に多く、疾患の多様性が極めて大きい。経過は症例によって異なり、単に病型のみで予後予測、治療戦略の策定を行うことは困難である。そのため病型とは別に予後予測スコアが作成されており、代表的なものとしてMDSに対する改訂国際予後予測スコア(IPSS-R)がある。我が国のMDS症例も登録されており、スコア作製に貢献している。

IPSS-Rによる予後の異なる5群は、しかし時間経過と共にそれぞれの持つリスクの重みが変化する。IPSS-R症例を用いてそれぞれの予後群のリスクの時間経過を検討した。また、最新のMDSに関する知見を集積し、平成26年度版特発性造血障害診療の参照ガイドの中の、骨髄異形成症候群診療の参照ガイドを改訂した。

③再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes, MDS）の臨床像と治療成績の把握、診断一致率の向上、ならびに本邦における標準的治療法の開発のための基礎資料

の作成を目的としている。

4. 骨髄線維症

①わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

わが国における原発性骨髄線維症の臨床像、予後を明らかにする。予後不良因子を同定し、治療成績向上をはかる。

5. 造血細胞移植

①造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討

様々な分子標的療法が開発・臨床応用され、多くの造血器腫瘍の治療成績は着実に向上している一方で、この研究班が担当する high-risk MDS、骨髄線維症などの骨髄性造血器腫瘍においては、現時点においても、根治あるいは QOL を保った生存期間を比較的長期に渡って維持する新規治療はなく、現時点においても同種造血幹細胞移植が最も有効かつ唯一の治療として盛んに施行されている。しかし、ここ10年間、その移植成績、特に高齢者における移植成績に有意な改善は認められていない。

高齢化が急速に進む我が国においては、これらの疾患に対する同種造血幹細胞移植において、単に移植後の生存率の向上を目指すのではなく、治療の毒性、治療のコスト、治療後後期合併症、社会全体のリソースの有効活用を考慮して、生活の質を保った社会復帰を目指した移植を施行することが極めて重要となる。その為には、移植前処置、移植後の支持療法を改善するだけでなく、移植に用いる造血幹細胞の供給体制、高齢者の移植適応、そして移植施行までの治療の最適化を図る必要がある。

本研究では、これらの点についての現状と最適化について検討を行った。

6. 小児科領域

①先天性造血不全症候群の研究

小児の MDS は、頻度は低く診断は難しく予後は不良な症候群である。2009 年に開始された小児血液・がん学会の再生不良性貧血･MDS 委員会による中央診断を用いた前方視的登録により、1500 例を超える小児例が把握された。本研究では病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進する。その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、診療ガイドとして公表し、全国の医療機関で使用可能とすることにより、我が国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

Ｂ．研究方法

本領域でわが国を代表する専門家に、研究分担者・研究協力者として全国から参加を得て、密接な連携のもとで全国規模の共同研究を推進した。全国の主要病院、日本血液学会、日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会など関連諸学会の協力を得た。全国の施設から参加者を得て班会議総会を年 2 回開催した。

1. 再生不良性貧血（再不貧）・赤芽球癆

①再生不良性貧血の免疫病態における HLA-B4002 の重要性

HLA-B*40:02 を有する AA 28 例（6pLOH 陽性 12 例, 6pLOH 陰性 16 例）を対象とした。市販の抗 HLA-アレル抗体と、我々が作製した抗 B４００２抗体を用いて、患者末梢血顆粒球における HLA-A および HLA-B*40:02 の欠失の有無をフローサイトメトリーで検索した。HLA-B*40:02 の単独欠失を認めた症例では、欠失顆粒球と欠失のないコントロール顆粒球をソーティングし、HLA クラスⅠ遺伝子のターゲットシークエンスにより HLA-B*40:02 の遺伝子変異を検索した。

②後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

１）研究デザイン：前向きコホート縦断的観察研究（cohort longitudinal observational study）

２）介入：なし

３）登録対象症例の抽出：2006～2015 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録および国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆症例の登録施設名、登録医師名、匿名化システム番号の提供を依頼。登録医に研究協力依頼し、承諾の得られた登録医に症例登録票を送付する。

４）調査項目：宿主因子、診断に関連する項目、治療奏効など。

５）フォローアップ：1 年に 1 回調査票を登録医に送付。

６）エンドポイント：一次エンドポイントは後天性慢性赤芽球癆の全生存、二次エンドポイントは免疫抑制療法の奏効率、輸血依存症例の割合、輸血依存症例における鉄キレート療法の実施状況と予後とする。

７）研究期間：最後に登録された症例の観察期間が 5 年を経過した時点で中間解析を行い、同じく 10 年を経過した時点で試験を終了する。

③重症再生不良性貧血の罹患率の推計―臨床調査個人票の解析―

資料として、2016 年 8 月現在電子入力済みの、2004～2013 年度の再生不良性貧血臨床調査個人票を利用した。個人票は厚生労働省に文書で利用申請し、使用許可を得た。同じ年度に新規、更新両方が入力されていた例については、新規のみ採用した。その他、同一症例が重複して入力されていた場合は 1 件のみを採用して解析した。個人票は必ずしもすべてが電子入力されているのではなく、その割合、入力率を確認することが必要である。そのための分母、受給者の全数を厚生労働統計である衛生行政報告例から得た。入力率は電子入力された個人票件数／公表された受給者数として求めた。

罹患率の推計方法：2004～2013 年の各年の罹患数の推計は、個人票の発病年の情報を用い、2004～2013 年度の各登録年について発病（罹患）年別新規受給者数を求め、これを登録年の入力率で割り戻した値を（その登録年に登録された）発病年別罹患数とした。発病（罹患）年別新規受給者数を 2004～2013 年度の全ての登録年度について合計したものをその年の罹患数とした

なお、罹患率の分母として、2005 年と 2010 年は国勢調査人口の、その他の年は推計人口の総人口（10 月 1 日現在）を用いた。

④特発性造血障害の治療決断に関するデータの二次利用解析系の構築

平成 27～28 年度に、免疫抑制療法としてウサギ ATG(サイモグロブリン)とウマ ATG(リンフォグロブリン、ATGAM)を比較するメタアナリシスを実施した。研究計画に沿って対象となる臨床研究の検索を行い、抽出された研究について綿密な調査に基づき、メタアナリシスに含めるべき研究の取捨選択を行った。最終的に研究対象とした過去の研究について、主要評価項目を治療開始 3 ヶ月以内の早期死亡率、二次評価項目を治療開始 6 ヶ月の奏効率として統計学的に統合し、さらに感度分析を行った。

⑤重症の再生不良性貧血患者の特性

本研究では最新のデータとして 2013 年の臨床調査個人票データを使用した。重症の目安として、Stage4 以上の患者を対象として、特性を検討した。

2. 溶血性貧血

①エクリズマブ奏功不良例の解析

日本人型変異（c.2654G>A）のスクリーニングは、塩基置換により制限酵素 ApaL1 切断部位が形成されるので、当該塩基を PCR にて増幅後、制限酵素で切断することによりスクリーニングする。日本人型変異でない場合は、既知の変異はすべてエクソン 21 に集約しているので、まずはエクソン 21 のシークエンスを優先的に行う。変異が同定出来ない場合は、全エクソンシークエンスを行い、変異を検索する。変異情報に基づき、機能解析のための組み換え型 C5 蛋白を作成する。C5 除去血清＋組み換え型 C5 にエクリズマブ添加による溶血試験を行う。組み換え型変異 C5 とエクリズマブの結合を Biacore system を用いて解析する。

3. 骨髄異形成症候群(MDS)

①骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

日米の各規制当局のホームページに掲載されているデータベースから、日米の各規制当局で薬事承認を得た、又は日本の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で議論された、悪性腫瘍（血液、固形両方）に対する薬剤について解析を行った。

②骨髄異形成症候群の予後リスクに関する研究

IPSS-R 登録例を対象として時間経過と共に予後予測スコアの変化、中でも予後予測因子ハザードの時間変化を検討した。また、同症例を用いて他の予後予測スコアにおいても同様の解析を実施した。

また、骨髄異形成症候群診療の参照ガイドを改訂するにあたり、数名で参照ガイドの内容を分担し、平成 26 年度改訂版の後に加わった知見をまとめつつ原稿を作成した。その後に作成メンバーで原稿を回覧、最後に査読担当者にも意見を求めてまとめた。

③再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究

本研究参加施設において新規に診断された再不貧、MDS、ならびに診断困難な血球減少症患者を前方視的に登録し、追跡調査を行った。骨髄の芽球比率が 5%未満の症例については、骨髄・末梢血塗抹標本と病理組織標本のセントラルレビューを行った。登録時の臨床情報、セントラルレビューの結果、および、最大 10 年分の追跡情報は、ファイルメーカーを元に作成したデータベース内に一元的に管理した。

4.骨髄線維症

①わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

日本血液学会認定施設を対象に、原発性骨髄線維症と新規診断した症例をアンケート調査により集積した。1999 年から 2015 年 3 月までの診断例に関し、予後調査を行った。臨床情報、予後をもとに、原発性骨髄線維症のリスクファクター、予後予測の検討をおこなった。

5.造血細胞移植

①造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討

骨髄不全に対する同種造血幹細胞移植の動向について、日本骨髄バンクおよび日本造血細胞移植データセンターの資料を用いて検討した。

骨髄異形成症候群に対する移植達成率の評価に関しては、後方視的コホート研究を関東造血細胞移植検討会(KSGCT)との共同研究として進め、移植前治療の最適化についての検討を行った。

多様化する造血幹細胞ソースに関しては、日本造血移植学会の WGs の臨床研究に参画するとともに、今後の日本骨髄バンク(JMDP)に求められる至適当ドナープールサイズについて、他の造血幹細胞ソースとの比較、ドナーコーディネート期間の短縮の可能性、非血縁者からの末梢血幹細胞採取の導入を視野に入れて検討を加えた。

6. 小児科領域

①先天性造血不全症候群の研究

小児血液・がん学会が 2009 年から行ってきた小児 MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された 1500 例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから遺伝性骨髄不全症候群と診断された小児例について検討を行った。

2014 年に公開された診療ガイドについて、新たな知見を加えて内容を更新した。

（倫理面への配慮）

全国規模の臨床情報の調査にあたっては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、患者の人権擁護と個人情報保護の観点から資料の収集と取り扱いに十分留意した。公費負担対象疾患の臨床調査個人票データの取り扱い保管は、評価委員会の勧告に従った。前方視治療研究では、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、研究者の所属施設毎に施設内倫理審査委員会に諮り、事前に承認を得た。その他の医学研究あるいは患者検体の収集と利用に関しては、十分な説明の上、患者の自由意思による同意（インフォームド・コンセ

ント）を取得した。ヒト遺伝子解析研究に該当する場合は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した。

C．研究結果

1. 再生不良性貧血（再不貧）・赤芽球癆

①再生不良性貧血の免疫病態における HLA-B4002 の重要性

6pLOH 陽性の 12 例のうち 9 例（75%）では、B*40:02 と同じハプロタイプ上の HLA-A アレルを同時に欠失する 6pLOH 血球とは別に、B4002 のみを単独で欠失した血球が 0.5%から 60%の比率で検出された。6LOH 陰性の 16 例のうち 8 例（50%）でも、B4002 の単独欠失血球が 0.5%から 99%検出された。結果的に B*40:02 陽性の 28 例のうち 21 例（75%）で 6pLOH もしくは単独欠失による B4002 欠失顆粒球を認めた。B*40:02 単独欠失血球陽性の 17 例のうち、HLA 遺伝子のターゲットシークエンスを行えた 15 例全例で、B61 欠失血球に HLA-B*40:02 の体細胞性変異が検出された。HLA-B*40:02 の変異は１人あたり 1－7 か所（中央値 4 か所）、計 49 か所に認め、変異アレル頻度は 0.6%-45%（中央値 4.2%)であった。内訳はナンセンス変異 n=6、ミスセンス変異 n=2、フレームシフト変異 n=39、スプライシング部位の変異 n=2 であった。

②後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

本研究計画は平成 28 年 2 月に秋田大学研究倫理審査委員会および日本血液学会学術・統計調査委員会および倫理委員会で承認された。2006～2015 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録および国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆症例 554 例が抽出され、日本血液学会学術・統計調査委員会よりデータの提供を受けた。登録医に本研究への参加同意について問い合わせをし、181 例について同意を得た。現在、研究参加に対する患者同意の取得ならびに臨床調査票の回収を行っている。

③重症再生不良性貧血の罹患率の推計―臨床調査個人票の解析―

1．再生不良性貧血の個人票入力率

2004～2013 年度の各年の再生不良性貧血全受給者数は約 9,000～11,000、各年度の個人票電子入力件数は、約 4,500～8,400 となっている。各年度の入力率は約 50%～88%であり、2009 年度は 88%と最も高かった。都道府県別入力率の格差は大きく、ほぼ 100%の入力をしている県もあれば全く入力していない県もある。また同じ都道府県でも年によって、入力したりしなかったりする。

2．再生不良性貧血の罹患率の推計

発病（罹患）年別新規受給者数を、2004 年度～2013 年度の全ての登録年について合計し各年の罹患者数を得た。ただし、ここで、各登録年度の発病（罹患）年別新規受給者数は、各登録年度の入力率で割り戻したものとしている。2004～2013 年の 10 年間の罹患数は 10,535、年間罹患数約 900～1,200 と推計された。罹患率は 8.3（/100 万人年）と推計された。重症・最重症（stage4-5）のみに限定した 10 年間の罹患数は 4,829、罹患率は 3.8(/100 万人年)と推計された。

全体の罹患率は男 7.6（/100 万人年)、女 8.9（/100 万人年)、罹患率性比（女/男）は 1.17 であった(表 4)。重症・最重症（stage4-5）のみに限定した罹患率は、男 6.5（/100 万人年)、女 4.0（/100 万人年)、罹患率性比（女/男）は 1.15 であった。

全体および重症・最重症ともに、罹患率は、10～20 歳代と 70～80 歳代でピークが認められ、高齢のピークの方が高かった。

④特発性造血障害の治療決断に関するデータの二次利用解析系の構築

13 件の臨床研究の結果がメタアナリシスの対象となった。早期死亡のオッズ比(OR)は 1.38(95%CI 0.69-2.76、P=0.36)で有意差は見られなかったが、有意な異質性が検出された。感度分析の結果、古い年代のウマ ATG と新しい年代のウサギ ATG を比較した一つの臨床研究を除外したところ、ウサギ ATG 群で有意に早期死亡が多いということが示された(OR 2.01; 95% CI 1.12-3.63; P=0.020)。また、6 ヶ月後の奏効率はウサギ ATG 群が有意に劣っていた(OR 0.59; 95% CI 0.39-0.89; P=0.012)。以上の結果から、重症再生不良性貧血に対する初期治療としてはウサギ ATG よりもウマ ATG のほうが好ましいということが示された。本研究成果を平成 28 年度の国際専門誌に発表した。

⑤重症の再生不良性貧血患者の特性

１．新規申請患者

2013 年の重症患者は 274 名(Stage4：177 名、Stage5：97 名）であった。男性 122 名（平均年齢 57.0±22.8 歳、中央値 65 歳、1～93 歳)、女性 152 名（平均年齢 64.4±21.3 歳、中央値 71 歳、3～95 歳）であった。発病年齢の平均は男性 54.2±24.3 歳(中央値 63 歳、1～93 歳)、女性 64.2±21.3 歳（中央値 71 歳、3～95 歳）であった。身体障害者手帳を所持しているのは 254 名中 11 名（4.3%)、介護認定は 249 名中要支援 8 名（3.2%)、要介護 10 名（4.0%）であった。家族歴があるのは 274 名中 12 名（4.4%）であった。病型は 274 名中特発型 255 名（93.1%)、二次性 7 名(2.6%)、特殊型 10 名（3.6%）であり、特殊型の内訳は肝炎後 4 名、再生不良性貧血－PNH 症候群 5 名であった。7 割以上が免疫抑制療法、6 割以上が成分輸血を受けていた。

２．更新申請患者

2013 年の重症患者は 447 名(Stage4：338 名、Stage5：109 名）であった。男性 208 名（平均年齢 57.2±20.6 歳、中央値 63.5 歳、0～87 歳)、女性 239 名（平均年齢 59.3±20.5 歳、中央値 64 歳、5～93 歳)であった。発病年齢の平均は男性 53.0±22.9 歳(中央値 63 歳、0～86 歳)、女性 51.4±25.3 歳（中央値 59 歳、1～90 歳）であった。身体障害者手帳を所持しているのは 415 名中 22 名（5.3%)、介護認定は 416 名中要支援 12 名（2.9%)、要介護 30 名（7.2%）であった。病型は 447 名中特発型 415 名（92.8%)、二次性 7 名(1.6%)、特殊型 18 名（4.0%）であり、特殊型の内訳は肝炎後 4 名、再生不良性貧血－PNH 症候群 9 名、Fanconi 貧血 1 名、その他 3 名であった。6 割以上が

免疫抑制療法、6 割弱が成分輸血、3 割弱がアンドロゲン療法を受けていた。病像の移行があったのは 402 名中 17 名（4.2%）で、その内訳は PNH 3 名、MDS 10 名、急性白血病 3 名、その他 1 名であった。

2. 溶血性貧血

①エクリズマブ奏功不良例の解析

(1)各国から依頼のあった不応例について解析した。日本人型多型（c.2654G>A,p.Arg885His）：本邦において約 550 例にエクリズマブが投与されており、総計 19 例で日本人型多型が確認された。
アルゼンチン人型多型（c.2653C>T, p.Arg885Cys）：1 例報告済み。
オランダ人型多型（c.2653C>A,p.Arg885Ser）を新たに同定した。
イスラエル人不応例：従来の p.Arg885 には変異は無かった。
(2)機能解析（変異 C5 蛋白の作製、溶血試験、結合試験）：日本人型多型、アルゼンチン人型多型、オランダ人型多型について解析した。同定した変異を組み込んだ組み替え型 C5 蛋白を作製した。鳥赤血球に C5 除去血清＋組み換え型 C5 を加え溶血活性が構築されることを確認した。そこにエクリズマブを添加しても溶血が抑制されないことを確認した。さらに、別のエピトープを認識する抗 C5 抗体に対する反応性は、変異 C5 も野生型 C5 と同様に抑制されることを確認した。Sensor chip にエクリズマブを付着させ、そこに組み換え型 C5 を流し、Biacore system を用いて結合を解析したところ、いずれの変異 C5 も、エクリズマブに対する結合が消失していた。

3. 骨髄異形成症候群

①骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

骨髄異形成症候群に対する治療薬で米国で迅速承認制度が活用された事例は存在しなかった。そもそも骨髄系腫瘍に対して迅速承認制度が使用された事例は gemtuzumab ozogamicin を除くと全て慢性骨髄性白血病に対する治療薬であった。日本では、骨髄異形成症候群に対する治療薬について公知申請を利用し、日本での治験なしで承認された品目は存在しなかった。しかし、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと判断され、日本での治験を通して承認された品目として lenalidomide、azacitidine、darbepoetin alpha があり、また、decitabine についても開発要請されたが、後に企業側が開発断念した。本研究成果は学会発表を行うとともに、国際学術誌に掲載された。

②骨髄異形成症候群の予後リスクに関する研究

MDS の予後予測モデルでは IPSS-R, WPSS, LR-PSS, IPSS のいずれにおいても時間経過と共にリスクハザードが変化した。
高リスク群ほど変化は大きく、3 年半ほどで急激にハザードは低下した。低リスク群ほどハザードの変化は小さかった。その結果、診断から約 5 年になると高リスク、低リスク群共にハザードはほぼ同じになった。また、今回の解析によって IPSS-R スコアを用いて MDS 症例を 2 群に分けるとすれば、スコア 3.5 点による分割がもっとも妥当であることが示された。診療の参照ガイド改訂においては、2016 年に発表された WHO 分類の改訂版までの新たな知見を組み込む形で作業がなされ、2017 年 4 月にインターネット上に公表された。

③再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究

（１）症例登録とセントラルレビュー

2016 年には 19 例の登録があり、累計で 361 例の登録数となった。セントラルレビュー後の中央診断の内訳は、再不貧 79 例、WHO 分類での MDS 208 例、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia, AML）12 例、MDS/骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasms, MPN）14 例などであった。診断時年齢中央値は、再不貧で 56.5 歳、FAB 分類での MDS (WHO 分類の MDS, MDS/MPN, 芽球 30%未満の AML）では 68 歳であった。このうち 15%は抗がん剤治療あるいは放射線治療後の二次性 MDS であった。男女比は、再不貧で 1 対 1、FAB 分類での MDS では 1.8 対 1 と男性に多かった。MDS の骨髄の染色体分析では、44 %が正常核型、19.5 %が複雑核型もしくは 7 番モノソミーを有する予後不良核型であった。

（２）MDS 患者の追跡調査

中央診断で FAB 分類での MDS とされた 236 例のうち、追跡不適格例（診断から 1 年以上を経て登録、あるいは追跡期間が 4 週間未満）を除いた 201 例について、追跡データを解析した。生存者の追跡期間の中央値は 30 か月で、追跡中に 78 例が亡くなっていた。死亡原因は、49 %が原疾患によるもの（白血化）で、次いで感染症が 27 %であった。出血は 5 %と少なかった。カプランマイヤー法による MDS 患者の改訂国際予後スコア化システム（revised international prognostic scoring system, IPSS-R）別の生存解析では、Very low-risk 群の予後は良好で、Low-risk 群と Intermediate-risk 群の生存曲線はほぼ重なり、Very high-risk 群では極めて予後不良であることが示された。芽球が 5 %未満の MDS における、形態的異形成のみられる血球系統数と、環状鉄芽球（ring sideroblasts, RS）の意義をカプランマイヤー法で解析した。その結果、単一血球系統の異形成を伴う MDS（MDS-SLD）に比べて多血球系異形成を伴う MDS（MDS-MLD）の予後は悪く、後者の中では RS を有するもの（MDS-RS-MLD）の予後がより不良であった（図２）。これは、MDS-RS-MLD には MDS-MLD に比べて予後不良の染色体異常を有する患者が多いためと考えられた。

4. 骨髄線維症

①わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

294 施設より計 780 例の原発性骨髄線維症の新規症例を集積した。初回アンケート調査への返信率は 48%、フォローアップ調査への返信率は 64%であった。主な調査終了理由は、患者死亡、転院であった。発症年齢中央値は 66 歳、男女比は 2:1 である。Hb 10g/dl 未満の貧血を 67%に、血小板数 10 万/μL 未満を 30%

に認めた。末梢血への芽球の出現は 57%に認めている。JAK2 変異の検索は 185 例に施行されており、変異が 56%に認められた。生存期間の中央値は 3.9 年であり、3 年生存率は 59.0%であった。死因は白血病への移行、感染症、出血、原疾患の増悪、の順に多く見られた。

国際予後スコアリングシステムを用いて 1999 年以降 2015 年までに前向きに経過観察しているわが国の原発性骨髄線維症の予後を診断時のリスク因子を用いて分類すると、DIPSS plus (Dynamic International Prognostic Scoring System for PMF-Plus)が最もわが国の原発性骨髄線維症の予後予測に有用であった。また、DIPSS-Plus は、診断時だけでなく、臨床経過中の任意の時点においても、高リスク群の分離が可能であった。

5. 造血幹細胞移植

①造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討

高齢者に対する同種造血幹細胞移植の件数は着実に増加していた。高齢者と定義される 65 歳以上の移植件数は 2004 年の 3.2%から 2014 年の 9.9%、50 歳以上の移植件数も 34.6%から 46.4%に着実に増加していた。50 歳以上の症例に限った検討では、この高齢者に対する移植件数増加には主に骨髄系腫瘍に対する移植の増加が関与していることが示された。この内の約 70%が MDS に対する移植であった(図１，２)。一方で、日本骨髄バンクのドナー登録件数は着実に増加している一方で、移植達成率は 2010 年頃よりほとんど増加していない。この傾向は骨髄バンクドナーだけでなく臍帯血移植においても認められている。また、現時点においては HLA 不一致血縁者（haplo）移植の件数の増加は、現時点では明らかではなかった。また、
日本骨髄バンクの資料では、移植患者だけではなく、ドナー年齢の高齢化も着実に進行していることが示されており、2004 年にはドナー年齢の中央値が 30 歳であったのが、2013 年には 41 歳となっていることが確認された（図３）。

MDS の移植前治療の最適化に関する後方視的研究では、2007 年から 2012 年に成人進行期 MDS124 例を対象として後方視的検討を行った。その結果、急性骨髄性白血病と同様の化学療法あるいは azacytidine による治療を受けた群と、支持療法のみを受けた群との間で、移植後の生存率及び移植目の治療を決定して時点からの生存率に有意な差は認められなかった。移植に到達しなかった症例が除外されている解析なので、現在、この結果を前方視的臨床試験において確認している。

移植によって生活の質を保った良好な予後期待できる患者の選択に関しては、すべての造血幹細胞ソースの移植症例 248 例を用いた HCT-CI スコアの前向き validation を施行したが全生存率はスコア 5 以上とそれ以外の 2 群に分けられるが、スコア 5 未満での層別化は出来なかった。一方、多変量解析においてはスコア 5 以上のみが有意な因子として同定され、非再発死亡率に関してはこのスコアの有用性は明らかではなく、全生存率と非再発死亡率の両者においてＰＳと移植細胞ソースが有意な因子として同定された。これを受けて、JSHCT の WG と連携し、Co-morbidities、年齢、疾患リスク、移植細胞ソース、そして年齢をすべて組み込んだ骨髄不全における移植後予後予測スコアリングの作成を開始した。ドナープールの最適化に関しては、臍帯血移植件数の増加、今後の人口動態、海外および国内での骨髄、末梢血採取件数と骨髄採取件数の比率、そして今後の donor coordination 期間の短縮率から、中長期的な至適ドナープールサイズの検討を開始した。JMDP のドナーに関するデータの解析からは、高齢ドナーでは、医学的理由によって採取まで至らない割合が有意に高い事、高齢のドナーを用いた移植後生存率は若年ドナーを用いた移植と比較して有意に低い事が明らかとなり、現時点では、若年ドナーリクルートと retention が最重要課題と考えられた。

6. 小児科領域

①先天性造血不全症候群の研究

小児血液・がん学会が 2009 年から行ってきた小児 MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された 1500 例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから再生不良性貧血・RCC・先天性骨髄不全と診断されたのは 823 例（55%）、進行期 MDS または AML と診断されたものは 132 例（9%）、JMML が大部分を占める骨髄増殖性疾患は 160 例（11%）、その他の貧血は 119 例（8%）、血小板減少は 82 例（5%）、好中球減少は 44 例（3%）、その他が 140 例（9%）であった。

2014 年に公開された診療ガイドについて、新たな知見を加えて内容を更新した。

Fanconi 貧血については 1988～2011 年に日本小児血液学会に登録された造血障害性疾患 1841 例中 111 例（6.0%）を占め、男女差は認めなかった。現在まで下記のように DNA の修復に働く 21 の Fanconi 貧血責任遺伝子が報告されている：*FANCA*、*FANCB*、*FANCC*、*FANCD1 (BRCA2)*、*FANCD2*、*FANCE*、*FANCF*、*FANCG*、*FANCI*、*FANCJ (BRIP1)*、*FANCL*、*FANCM*、*FANCN (PALB2)*、*FANCO (RAD51C)*、*FANCP (SLX4)*、*FANCQ (XPF)*、*FANCR(RAD51)*、*FANCS (BRCA1)*、*FANCT (UBE2T)*、*FANCU(XRCC2)*、*FANCV(REV7)*。

CDA (congenital dyserythropoietic anemia) については新たに４つの論文が発表された。造血亢進により髄外腫瘤を形成する例や頭蓋骨の板間層が拡大し頭痛を来した例が報告された（Pérez-Jacoiste Asín MA, Ruiz Robles G. Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):787.)。Type II CDA に対する移植成功例の報告（Unal S, et al. Pediatr Transplant. 2014 Jun;18(4):E130-133)。I 型の家系にて *C15ORF41* 遺伝子変異が認められた（Babbs C, et al. Haematologica. 2013; 98:1387-7)。IV 型の原因遺伝子とされる *KLF1* が、赤芽球造血に関わる　様々な遺伝子発現を調節する重要な転写因子であることが明らかになった(Magor GW, et al. Blood. 2015;125:2405-17)。I 型と II 型の臨床像についてのまとめが発表された（Bianchi P, et al. Br J Haematol. 2016;175:696-704)。

D．考察

1. 再生不良性貧血（再不貧）・赤芽球癆

①再生不良性貧血の免疫病態における HLA-B4002 の重要性

B*40:02 を保有する AA 患者では、6pLOH の他にも複数の遺伝子変異によって B4002 を欠失した白血球が高頻度に検出された。この所見は、HLA-B4002 が提示する自己抗原に特異的な細胞傷害性 T 細胞（cytotoxic T lymphocytes: CTL）による造血幹細胞への攻撃が AA の発症に強く関わっており、その抗原を提示できない B4002 欠失造血幹細胞が CTL の攻撃を免れて生き残ったことを示唆している。変異 B*40:02 アレルを持つクローンのサイズはいずれも小さく、多くの症例で全てを合わせても 50%に達しなかった。検出感度未満の変異クローンがポリクローナルに存在している可能性や、今回の系では検出できないエピゲノム変異による B*40:02 欠失を来している可能性がある。

②後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

本事業により国内外で類を見ない規模の後天性慢性赤芽球癆のコホート研究が遂行されるものと期待される。

③重症再生不良性貧血の罹患率の推計―臨床調査個人票の解析―

臨床調査個人票を用いて、我が国の重症再生不良性貧血の罹患率を推計した。我が国の再生不良性貧血の 2004～2013 年の 10 年間の罹患数は 10,535、罹患率は 8.3（/100 万人年）と推計された。重症・最重症（stage4-5）のみに限定した罹患数は 4,829、罹患率は 3.8（/100 万人年）と推計された。

本研究で得られた罹患率を諸外国の頻度と比較評価するにあたり、まず診断基準の違いを考慮する必要がある。我が国では、平成 22（2012）年度に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」によって改訂提案された診断基準が難病（特定疾患）の認定に用いられてきており３）、これを参考表に示す。国際的にはヘモグロビン＜10 g/dL、好中球＜1,500/μL、血小板＜5 万/μL の 3 項目のうち二つ以上を満たし、骨髄が低形成の場合にのみ再生不良性貧血と診断されている。国際的な基準と異なるのは、血小板＜10 万/μL(国際的には 5 万/μL)の部分である。また、諸外国では、日本の重症度分類の stage 4、stage 5 だけを再生不良性貧血として取扱い、stage 3 より重症度の低い例は、MDS（myelodysplastic syndromes）として扱われる傾向にあるといわれている。

欧米諸国の罹患率は The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS) によると、2～3(/100 万人年)と報告されている４），５)。上記 IAAAS の一環として同じ方法論で調査したタイの罹患率は 3.9～5.0(/100 万人年)と報告されており６)、アジアの罹患率は欧米諸国に比べ 2-3 倍高いことが知られている。本研究で得た重症・最重症に限って観察した罹患率は、欧米諸国に比べて高いが、アジアの調査結果と同程度であった。

これまでの諸外国の罹患率の報告の多くは、患者数が 50～300 程度の比較的小さな集団から得られた値である。一方、本研究の罹患率は、全国規模のデータベースに基づく大きな患者数（約 7,000：2004 年～2013 年度）から得られた有用性の高い知見と考える。本研究で得られた各年の罹患数は、（もちろん受給申請しない患者は数えられていないが）少なくとも、各年に新規発症して登録された患者数の推計にはなっているものと考える。

本研究の罹患率評価、頻度比較において考慮しなくてはならないのは、まずはその診断基準であるが、そのほか、我が国の保健医療制度・政策の特徴が挙げられる。我が国の保険医療システムへのアクセスの良さ、受給者制度が存在することやその制度の普及などがあり、これらは、罹患率が高めになる要因と考えられる。また臨床調査個人票データを用いたことによる問題点や考慮すべきことを以下に示す。１）診断の正確性の問題がある。例えば、患者の利益のために、診断が多少曖昧でも受給させようという臨床家の判断が紛れ込む余地がある。県は専門医による認定審査を行っているが、これがどこまで厳格であるかという問題もあるかもしれない。２）個人票の記載内容が正確でなければ、認定審査も確実にはできず、そこから得られる発病年などの情報も正確性が下がる。３）患者であっても受給しなければその者は個人票データベース（受給者データ）からは漏れている。例えば、収入が充分で医療費補助のメリットがないと考える者、他の保健福祉制度を利用するため受給しない患者はある程度いると考えられる。例えば、小児は市町村が医療費助成をしているので受給者データからは漏れやすい。また生活保護を受けている者は、その医療扶助を受けた方が有利で受給者登録されにくい。本研究における若年者の罹患率は過小評価である可能性がある。このようなデータ特性を考慮した上で、本研究で得られた罹患率を解釈していくべきと考える。

④特発性造血障害の治療決断に関するデータの二次利用解析系の構築

現状において日本国内ではウマ ATG を使用することができない。今後、国内で使用できるようにするための方策が必要である。既にウマ ATG 製剤である ATGAM について 1990 年代に国内治験が完了しており、当該薬について「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出した。

⑤重症の再生不良性貧血患者の特性

改訂中の再生不良性貧血診療の参照ガイドによれば、罹患率の性比は（女／男）は 1.16 であり、男女とも 10～20 歳代と 70～80 歳代でピークが認められ、高齢のピークの方が大きかった。本研究結果の性比は新規申請患者 1.25、更新申請患者 1.15 と上記と大差なかった。一方、年齢分布は、更新申請患者における女性の発病年齢を除いて 10～20 歳代のピークを認めず、70 歳代を中心とする高齢のピークのみ認められた。平成 26 年度の研究において、Stage5 の再生不良性貧血患者のうち、新規登録から 1 年後に Stage1 まで改善した者は、Stage5 のまま改善しなかった者に比較して有意に年齢が若かったことが明らかになっ

ている。従って、Stage4 以上の重症患者を対象とした本研究で、10～20 歳代のピークが認められなかったことは妥当であると考えられる。
2003 年の臨床調査個人票の解析では身体障害者手帳を所持しているのは 7%弱であり、介護認定は要介護が 5%強、要支援が 3%強であった。本研究でも大きな差は認めなかった。
生活状況について、2003 年の臨床調査個人票の解析では就労・就学 34.5%、家事労働 31.9%、在宅療養 23.5%、入院 7.5%、入所 1.2%、その他 1.3%であった。本研究では、新規では入院の割合が高く就労、就学、家事労働、在宅療養の割合が低かった（表 2）。また更新では在宅療養、入院の割合が高く、就労、就学、家事労働の割合が低かった。これは、重症患者に限定した影響によると考えられる。
日常生活について、2003 年の臨床調査個人票の解析 3)では正常 55.5%、やや不自由 34.7%、部分介助 8.0%、全面介助 1.8%であった。本研究では、新規、更新ともに正常の割合が低く、やや不自由、部分介助、全面介助の割合が高かった。これも、重症患者に限定した影響によると考えられる。
受診状況について、新規では 6 割以上が主に入院であったが、更新では 7 割が主に通院であった。これは、近年の補充療法を含めた治療技術の進歩により再生不良性貧血患者の生命予後が改善している点を反映していると考えられる。
病型について、2003 年の臨床調査個人票の解析では特発性 90.7%、二次性 1.6%、特殊型 7.7%であった。本研究では新規、更新ともに特発型の割合が高く、特殊型の割合が低かったが、この理由については更なる検討が必要である。
治療状況について、新規、更新ともに免疫抑制療法の割合が最も高く、次いで成分輸血であった。これについても、更なる検討が必要と考えられる。

2. 溶血性貧血

①エクリズマブ奏功不良例の解析

日本人型 C5 遺伝子多型は漢民族でも同定されていたが、約 550 例にエクリズマブが投与されている本邦において 19 例（3.5%）が確認され、健常人保有率（3.5%）と同程度で、アジア固有の多型と考えられた。アルゼンチン原住民に類似の C5 多型(c.2653C>T, p.Arg885Cys）を見いだしていたが、オランダ人に新たな類似多型（c.2653C>A, p.Arg885Ser）が確認された。日本人型変異 C5 と同様に、これらの変異型 C5 は野生型 C5 とともに溶血活性を保持していたが、野生型 C5 のみがエクリズマブと結合し溶血抑制を受けた。ところが、エクリズマブと異なる C5 結合部位を有する抗体 N19-8 を用いると、野生型 C5、変異型 C5 ともに溶血抑制を示した。

3. 骨髄異形成症候群

①骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

米国が日本や欧州と比較して最も積極的にサロゲートエンドポイントや単群試験での承認を行っており、その傾向は骨髄異形成症候群に対する既承認品目においてもあてはまることは昨年度示したとおりだが、迅速承認制度を活用したものはなかった。一方で、日本では「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で 4 品目が議論され、その中で特に lenalidomide については、当該会議で医療上の必要性が高いと判断されて開発要請された後で日本での治験が開始されていることから、当該会議の枠組みが日本での開発促進につながったものと考えられた。

②骨髄異形成症候群の予後リスクに関する研究

MDS における治療選択では、予後予測スコアを用いた予後予測が極めて重要な指標となっている。しかし、診断時には大きなハザードの差を有するグループに分けられるこれらも予測スコアも、診断後の時間経過によってそのハザードが変化することは実臨床で治療選択を再考する際に重要な情報である。特に、こうした特徴が、程度の差はあれ多くの予後予測スコアで見られるというのは重要な点である。また、MDS の治療戦略は症例を高リスクと低リスクの 2 群に分けて考えられることが殆どであり、IPSS-R での 5 群分割はこうした治療選択には不便な点もあった。今回の検討から IPSS-R スコア 3.5 点をもって 2 群に分けられることが示され、更に有用なスコアになると思われる。
本邦の血液疾患臨床では、診療の参照ガイドは MDS 患者への対処に多用されており、今回の改訂後も利用されると思われる。ここ数年、MDS の領域ではゲノム変異解析、健常者における造血の解析、本邦での新たな治療薬導入、WHO 分類の改訂など、平成 26 年度版から様々な点で新知見が発表されている。平成 28 年度版では、これらの進展のあったところについて十分に改訂されており、診療部分のみならず疾患の理解においても MDS をとりあつかう臨床医に役立つことが期待される。

③再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究

本邦における再不貧や MDS の診療実態を明らかにすることは、わが国における診療指針の作成において極めて重要である。今年度は、セントラルレビューにより診断が担保された MDS 患者のデータベースを活用して、IPSS および IPSS-R 別の予後解析と、予後予測群別の同種造血幹細胞移植実施率に関する解析を行い、論文化した（Kawabata h., et al. Int J Hematol, in press.）。この解析によると、IPSS-R の Intermediate-risk 群は、わが国においては高リスク MDS よりむしろ低リスク MDS として取り扱うのが妥当という結果であった。
芽球が 5 %未満の MDS における形態的異形成のみられる血球系統数と RS に関する解析では、予想に反して RS の存在が生命予後に負の影響を与える結果であった。この結果は、2016 年の米国血液学会の抄録として発表したが、過去の欧米からの報告と合致しないことからさらなる検証が必要と考えられる。

4. 骨髄線維症

①わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

現時点でわが国において診断時の予後予測には、これまで提唱されている予後予測モデルの中で、DIPSS

plus の適応が最もよいと思われる。また、移行期を抽出する dynamic model もわが国の患者にもよく合致し、血小板<5 万/μL、芽球≧10%、17 番染色体異常の 3 項目は、診断時のみならず、経過観察中の原発性骨髄線維症患者の治療方針を決定する指標であった。

5. 造血幹細胞移植

①造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討

造血幹細胞ソースの多様化が進む中でている実際の移植まで(特に非血縁者間骨髄/末梢血幹細胞移植の場合)の期間短縮に関しては、既に「移植に関する造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」の枠組みの中で進められている。この中ではデータセンターを充実されることに加えて、donor search/coordination の one point access が検討されてきた。このシステムを効率よく利用することにより、実際に移植のドナーサーチを開始した時点時から実際の移植までの期間に、どのようなことが起こっているのかを明らかにすることが可能となる。しかし、日本造血幹細胞移植学会のデータベースには診断から移植までの治療を含めた治療経過の詳細なデータはなく、この点に関しては、前向きの observational study を行うことによって、個々の症例での造血幹細胞ソースの緊急性を明らかにするとともに、幹細胞提供までの至適な治療法を明らかにする必要があり、前向き観察研究によって実態が明らかにされるとともに、今後の効率化を図る基礎データを提供することが期待される。

移植後の良好な予後を期待できる骨髄性腫瘍患者の選択は、社会全体のリソースの有効利用という視点から、既に急速に高齢化が進んでいる我が国では早急に検討すべき課題である。そのスコアリングシステムの構築は現在進行中であるが、将来的には、結果に記載した因子に加えて、老年学的評価、Caregiver の有無、栄養状態などの因子を検討する必要がある。また、現時点では haplo 移植を組み込んだ解析は行われていない。高齢・少子化が進む現状において、haplo 移植と臍帯血移植の比較は、今後の幹細胞の選択にとって必要な検討であると考える。

6. 小児科領域

①先天性造血不全症候群の研究

2009 年に開始された小児の造血不全および MDS の中央診断は着実に症例数の蓄積が進んでおり、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見と合わせ、特徴が明らかになってきた。

本研究ではさらに、病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進し、その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2014 年 12 月に診療ガイドとして公表した。本年度は新たな知見を加えて内容を更新した。診療ガイドが全国の医療機関で使用されることにより、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

E．結論

1. 再生不良性貧血・赤芽球癆

①再生不良性貧血の免疫病態における HLA-B4002 の重要性

様々な HLA クラスⅠアレルの中でも HLA-B4002 は、AA における自己抗原提示に深く関わっていることが示された。B4002 陽性 AA 例の症例の T 細胞や造血幹細胞を検索すれば、AA の自己抗原を同定できる可能性がある。

②後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

最大 181 例の新たな後天性赤芽球癆症例について予後調査が可能となる。

③重症再生不良性貧血の罹患率の推計―臨床調査個人票の解析―

我が国の再生不良性貧血の 2004～2013 年の 10 年間の罹患数は 10,535、罹患率は 8.3（/100 万人年）と推計された。重症・最重症（stage4-5）のみに限定した罹患数は 4,829、罹患率は 3.8（/100 万人年）と推計された。本研究で得た罹患率は、重症・最重症に限っても、欧米諸国に比べて高いが、アジアの罹患率と同程度であった。

④特発性造血障害の治療決断に関するデータの二次利用解析系の構築

再生不良性貧血についての今後の診療、研究に役立つ重要な知見が得られた。

⑤重症の再生不良性貧血患者の特性

重症の再生不良性貧血患者として、2013 年の Stage4 以上の患者を対象として、臨床調査個人票を用いて特性を検討した。今後は、軽症患者との比較など、更なる詳細な検討を進めていきたい。

2. 溶血性貧血

①エクリズマブ奏功不良例の解析

C5 多型（p.Arg885）は、補体活性自体に異常を示さないが、エクリズマブの結合に重要な影響を与え、不応性を来すと考えられた。このことは、標的分子の遺伝子多型が、抗体医薬の反応性を規定する極めて重要な因子であることを強く示唆している。

3. 骨髄異形成症候群

①骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

日本では、骨髄異形成症候群に対する治療薬においても、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の枠組みが開発促進につながったものと考えられた。

②骨髄異形成症候群の予後リスクに関する研究

MDS 予後予測では、いずれのスコアを用いても時間経過と共にハザードに変化が見られた。また、診療の参照ガイドを改訂した。

③再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究

今回の解析では、わが国の MDS 患者の予後を予測するうえで、IPSS-R の有用性が確認された。現在、本データベースには、旧研究を加えると 400 例を超える再不貧、MDS などの造血不全症患者の登録時データと、これらの追跡調査データが蓄積されている。セ

ントラルレビューにより診断が担保されている貴重なデータベースである。今後、さらなる症例登録と追跡調査によって本邦における再不貧および MDS の特徴を分析し、これに基づいた診療指針を作成し公開していくことが重要と考えられる。

4. 骨髄線維症

①わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

わが国の原発性骨髄線維症 780 例の臨床情報を集積した。国際予後スコアリングシステムの DIPSS-Plus は、わが国の予後予測に有用である。また、血小板 <5 万/μL、芽球≧10%、17 番染色体異常の３項目は、造血幹細胞移植の適応を考慮する必要のある移行期の診断に有用である。

5.造血幹細胞移植

①造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討

高齢化社会における骨髄性腫瘍・骨髄不全に対する至適な同種造血細胞移植とそれを支える医療体制について検討を加え、現状、移植の最適化に関する研究結果、そして現在進行中の解析について報告した。

6. 小児科領域

①先天性造血不全症候群の研究

小児の骨髄不全および MDS は、頻度は低く、診断は難しく、また予後不良な疾患群である。全国の患者を対象とした病理中央診断ならびに遺伝子検索を含む詳細な解析により、多くの患者で的確な診断が行われるようになってきた。その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2014 年 12 月に診療ガイドとして公表しており、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kawabata, H., Tohyama, K., Matsuda, A., Araseki, K., Hata, T., Suzuki, T., Kayano, H., Shimbo, K., Zaike, Y., Usuki, K., Chiba, S., Ishikawa, T., Arima, N., Nogawa, M., Ohta, A., Miyazaki, Y., Mitani, K., Ozawa, K., Arai, S., Kurokawa, M., and Takaori-Kondo, A.: Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry. Int. J. Hematol. 2017 (in press)
- Huang, XJ, Liu, K., Ritchie, D., Andersson, B, Lu, J., Hou, J., Burguera, A.F., Wang, J., Yeoh, A., Yan, C., Zhou, D., Tan, D., Kim, D.W., Wu, D., Shpall, E., Kornblau, S., Neelapu, S., Hongeng S, Li J, Hu J, Zhang LS, Wang M, Malhotra P, Jiang Q, Qin Y, Wong R, Champlin R, Hagemeister, F., Westin, J., Iyer, S., Mathews, V., Wang, Y., Hu, Y., Xiao, Z., Shao, Z., Orlowski, R.Z., Chim, C.S., Mulligan, S, Sanz, M., Ozawa, K., Parmar, S., and Issaragrisil, S.: Hematology oncology practice in the Asia-Pacific APHCON survey results from the 6th international hematologic malignancies conference: bridging the gap 2015, Beijing, China. Oncotarget 2017 (in press)
- Nagai, S. and Ozawa, K.: New Japanese regulatory frameworks for clinical research and marketing authorization of gene therapy and cellular therapy products. Curr Gene Ther. 2017 (in press)
- Fujiwara, S.I., Muroi, K., Yamamoto, C., Hatano, K., Okazuka, K., Sato, K., Oh, I., Ohmine, K., Suzuki, T., and Ozawa, K.: CD25 as an adverse prognostic factor in elderly patients with acute myeloid leukemia. Hematology 22(6):347-353, 2017.
- Takenaka, K., Shimoda, K., Uchida, N., Shimomura, T., Nagafuji, K., Kondo, T., Shibayama, H., Mori, T., Usuki, K., Azuma, T., Tsutsumi, Y., Tanaka, J., Dairaku, H., Matsuo, K., Ozawa, K., Kurokawa, M., Arai, S., and Akashi, K.: Clinical features and outcomes of patients with primary myelofibrosis in Japan: report of a 17-year nationwide survey by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of Japan. Int. J. Hematol. 105(1): 59-69, 2017.
- Nagai, S. and Ozawa, K.: Comprehensive analysis of clinical development and regulatory submission promotion schemes for oncologic drugs as the Japanese national projects. Invest New Drugs 34(6): 777-791, 2016.
- Ninomiya, H., Obara, N., Chiba, S., Usuki, K., Nishiwaki, K., Matsumura, I., Shichishima, T., Okamoto, S., Nishimura, J., Ohyashiki, K., Nakao, S., Ando, K., Kanda, Y., Kawaguchi, T., Nakakuma, H., Harada, D., Akiyama, H., Kinoshita, T., Ozawa, K., Omine, M., and Kanakura, Y.: Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. Int. J. Hematol. 104(5): 548-558, 2016.
- Santini, V., Almeida, A., Giagounidis, A., Gröpper, S., Jonasova, A., Vey, N., Mufti, G.J., Buckstein, R., Mittelman, M., Platzbecker, U., Shpilberg, O., Ram, R., Del Cañizo, C., Gattermann, N., Ozawa, K., Risueño,

A., MacBeth, K.J., Zhong, J., Séguy, F., Hoenekopp, A., Beach, C.L., and Fenaux, P.: Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. J. Clin. Oncol. 34(25): 2988-2996, 2016.

- Nagai, S. and Ozawa, K.: Clinical trial designs to obtain marketing authorization of drugs for haematological malignancy in Japan, the EU and the US. Br. J. Haematol. 174(2): 249-254, 2016.
- Kitanaka, A., Takenaka, K., Shide, K., Miyamoto, T., Kondo, T., Ozawa, K., Kurokawa, M., Akashi, K., and Shimoda, K.: Splenic irradiation provides transient palliation for symptomatic splenomegaly associated with primary myelofibrosis: a report on 14 patients. Int. J. Hematol. 103(4): 423-438, 2016.
- Muroi, K., Miyamura, K., Okada, M., Yamashita, T., Murata, M., Ishikawa, T., Uike, N., Hidaka, M., Kobayashi, R., Imamura, M., Tanaka, J., Ohashi, K., Taniguchi, S., Ikeda, T., Eto, T., Mori, M., Yamaoka, M., and Ozawa, K.: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study. Int. J. Hematol. 103(2): 243-250, 2016.
- Nagai,. S. and Ozawa, K.: Regulatory approval pathways for anticancer drugs in Japan, the EU and the US. Int. J. Hematol. 104(1): 73-84, 2016.
- Ninomiya H, Obara N, Chiba S, Usuki K, Nishiwaki K, Matsumura I, Shichishima T, Okamoto S, Nishimura JI, Ohyashiki K, Nakao S, Ando K, Kanda Y, Kawaguchi T, Nakakuma H, Harada D, Akiyama H, Kinoshita T, Ozawa K, Omine M, Kanakura Y. Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. Int. J. Hematol. 2016; 104 (548-558)
- Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Urabe A, Shichishima T, Nishimura J, Kanakura Y. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. Int. J. Hematol. 2016; 103 (703-712)
- Sasano T, Tomimatsu T, Nishimura J, Matsumura I, Kanakura Y, Kimura T. Two consecutive pregnancies in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treated with anticoagulant therapy at different doses. Blood Coagul. Fibrinolysis. 2016; 27 (109-112)
- Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, Ozawa T, Nakagawa N, Imi T, Maruyama H, Katagiri T, Kishi H, Tajima A, Muraguchi A, Kashiwase K, Nakao S: Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. Blood 129:2908-2916, 2017
- Nakao S, Ishiyama K: Hypomegakaryocytic thrombocytopenia and increased number of PNH-phenotype cells - an emerging subgroup of myelodysplastic syndrome showing frequent response to immunosuppression - RESPONSE to Rafferty & Leach. Br J Haematol, 2017
- Gargiulo L, Zaimoku Y, Scappini B, Maruyama H, Ohumi R, Luzzatto L, Nakao S, Notaro R: Glycosylphosphatidylinositol-specific T cells, IFN-gamma-producing T cells, and pathogenesis of idiopathic aplastic anemia. Blood 129:388-392, 2017
- Espinoza JL, Kotecha R, Nakao S: Microbe-Induced Inflammatory Signals Triggering Acquired Bone Marrow Failure Syndromes. Front Immunol 8:186, 2017
- Elbadry MI, Espinoza JL, Nakao S: Induced pluripotent stem cell technology: A window for studying the pathogenesis of acquired aplastic anemia and possible applications. Exp Hematol 49:9-18, 2017
- Tominaga R, Katagiri T, Kataoka K, Kataoka K, Wee RK, Maeda A, Gomyo H, Mizuno I, Murayama T, Ogawa S, Nakao S: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria induced by the occurrence of BCR-ABL in a PIGA mutant hematopoietic progenitor cell. Leukemia 30:1208-10, 2016
- 7. Saito C, Ishiyama K, Yamazaki H, Zaimoku Y, Nakao S: Hypomegakaryocytic thrombocytopenia (HMT): an immune-mediated bone marrow failure characterized by an increased number of PNH-phenotype cells and high plasma thrombopoietin levels. Br J Haematol 175:246-251, 2016
- Nakao S, Gale RP: Are mild/moderate acquired idiopathic aplastic anaemia and low-risk myelodysplastic syndrome one or two diseases or both and how should it/they be treated? Leukemia 30:2127-2130, 2016
- Daitoku S, Takenaka K, Yamauchi T, Yurino A, Jinnouchi F, Nunomura T, Eto T, Kamimura T, Higuchi M, Harada N, Saito N, Miyamoto T, Iwasaki H, Akashi K. Calreticulin mutation does not contribute to disease progression in essential thrombocythemia by inhibiting phagocytosis. Exp Hematol. 44: 817-825, 2016.
- Sugio T, Kato K, Aoki T, Ohta T, Saito N,

Yoshida S, Kawano I, Henzan H, Kadowaki M, Takase K, Muta T, Miyawaki K, Yamauchi T, Shima T, Takashima S, Mori Y, Yoshimoto G, Kamezaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Ogawa R, Ohno Y, Eto T, Kamimura T, Miyamoto T, Akashi K. Mogamulizumab Treatment Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Induces Severe Acute Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 22: 1608-1614, 2016.

- Yurino A, Takenaka K, Yamauchi T, Nunomura T, Uehara Y, Jinnouchi F, Miyawaki K, Kikushige Y, Kato K, Miyamoto T, Iwasaki H, Kunisaki Y, Akashi K. Enhanced Reconstitution of Human Erythropoiesis and Thrombopoiesis in an Immunodeficient Mouse Model with KitWv Mutations. Stem Cell Reports. 13:425-438, 2016.
- Miyamoto T, Takashima S, Kato K, Takase K, Yoshimoto G, Yoshida S, Henzan H, Osaki K, Kamimura T, Iwasaki H, Eto T, Teshima T, Nagafuji K, Akashi K. Comparison of cyclosporine and tacrolimus combined with mycophenolate mofetil in prophylaxis for graft-versus-host disease after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. Int J Hematol. 105: 92-99, 2016.
- Takenaka K, Shimoda K, Uchida N, Shimomura T, Nagafuji K, Kondo T, Shibayama H, Mori T, Usuki K, Azuma T, Tsutsumi Y, Tanaka J, Dairaku H, Matsuo K, Ozawa K, Kurokawa M, Arai S, Akashi K. Clinical features and outcomes of patients with primary myelofibrosis in Japan: report of a 17-year nationwide survey by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of Japan. Int J Hematol 105: 59-69, 2017.
- Komatsu N, Kirito K, Shimoda K, Ishikawa T, Ohishi K, Ohyashiki K, Takahashi N, Okada H, Amagasaki T, Yonezu T, Akashi K. Assessing the safety and efficacy of ruxolitinib in a multicenter, open-label study in Japanese patients with myelofibrosis. Int J Hematol 105 :309-317, 2017.
- Tochigi T, Aoki T, Kikushige Y, Kamimura T, Ito Y, Shima T, Yamauchi T, Mori Y, Yoshimoto G, Kamezaki K, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Akashi K, Miyamoto T. Mobilization of human immature hematopoietic progenitors through combinatory use of bortezomib and immunomodulatory drugs. Int J Hematol 105:423-432, 2017.
- 廣川　誠. 赤芽球癆. Annual Review2016　血液, 高久史麿, 小澤敬也, 金倉　譲, 小島勢二, 矢冨裕（編）, 中外医学社, 東京, 49-55.
- 廣川　誠. 赤芽球癆. 血液科研修ノート,　永井良三（監）神田善伸（編）, 診断と治療社, 東京, 247-250.
- 廣川　誠. 赤芽球癆診療の進歩と今後の展望. 臨床血液 2016；57：110-116.
- 廣川　誠. 赤芽球癆の発症機序と診断の進めかた. Medical Practice 2016; 33: 1413-1417.
- Jiajia L, Guo Y-M, Onai N, Ohyag H, Hirokawa M, Takahashi N, Tagawa H, Ubukawa K, Kobayashi I, Tezuka H, Minamiya Y, Ohteki T, Sawada K. Cytosine-phosphorothionate-guanine oligodeoxynucleotides exacerbates hemophagocytosis by inducing tumor necrosis factor-alpha production in mice after bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 627-636.
- Aoki J, Kanamori H, Tanaka M, Yamasaki S, Fukuda T, Ogawa H, Iwato K, Ohashi, K, Okumura H, Onizuka M, Maesako Y, Teshima, T, Kobayashi N, Morishima Y, Hirokawa M, Atsuta Y, Yano S, Takami A. Impact of age on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in elderly patients with acute myeloid leukemia. Am J Hematol 2016 91: 302-307.
- Itonaga H, Iwanaga M, Aoki K, Aoki J, Ishiyama K, Ishikawa T, Sakura T, Fukuda T, Najima Y, Yujiri T, Mori T, Kurokawa M, Nawa Y, Uchida N, Morishita Y, Hashimoto H, Eto T, Hirokawa M, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Atsuta Y, Miyazaki Y. Impacts of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: A nationwide retrospective study. Leuk Res 2016; 41: 48-55.
- Arai Y, Kanda J, Nakasone H, Kondo T, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Kaida K, Iwato K, Eto T, Kanda Y, Nakamae H, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Hirokawa M, Atsuta Y, Murata M. GVHD working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Risk factors and prognosis of hepatic acute GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation.Bone Marrow Transplant 2016; 51: 96-102.
- Yamashita T, Fujishima N, Miura M, Niioka T, Abumiya M, Shinohara Y, Ubukawa K, Nara M, Fujishima M, Kameoka Y, Tagawa H, Hirokawa M, Takahashi N. Effects of CYP3A5 polymorphism on the pharmacokinetics of a once-daily modified-release tacrolimus formulation and acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Chemother Pharmacol 2016; 78: 111-118.
- 市川幹、小澤敬也、川端浩、清井仁、黒川峰夫、小松則夫、高折晃史、千葉滋、通山薫、冨田章裕、南谷泰仁、原田浩徳、張替秀郎、松田晃、松村到、

宮﨑泰司:特発性造血生涯疾患の診療の参照ガイド（平成28年度改訂版　編集:荒井俊也、黒川峰夫）骨髄異形成症候群.
http://zoketsushogaihan.com/　2017年4月.

- Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Levis A, Luebbert M, Maciejewski J, Machherndl-Spandl S, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Sekeres MA, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D, Greenberg PL. : Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. Blood. 2016;128 (902-910)
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D. : Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. Blood. 2016;128 (2096-2097)
- Sugino N, Kawahara M, Tatsumi G, Kanai A, Matsui H, Yamamoto R, Nagai Y, Fujii S, Shimazu Y, Hishizawa M, Inaba T, Andoh A, Suzuki T, Takaori-Kondo A: A novel LSD1 inhibitor NCD38 ameliorates MDS-related leukemia with complex karyotype by attenuating leukemia programs via activating super-enhancers. Leukemia 2017, in press.
- Sakamoto S, Kawabata H, Kanda J, Uchiyama T, Mizumoto C, Kitano T, Kondo T, Hishizawa M, Tomosugi N, Takaori-Kondo A: High pretransplant hepcidin levels are associated with poor overall survival and delayed platelet engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Med 2017;6 (120-128)
- Kawabata H, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Zaike Y, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nogawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Mitani K, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Takaori-Kondo A: Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry. Int J Hematol 2017, in press.
- Ishiyama K, Kitawaki T, Sugimoto N, Sozu T, Anzai N, Okada M, Nohgawa M, Hatanaka K, Arima N, Ishikawa T, Tabata S, Onaka T, Oka S, Nakabo Y, Amakawa R, Matsui M, Moriguchi T, Takaori-Kondo A, Kadowaki N: Principal component analysis uncovers cytomegalovirus-associated NK cell activation in Ph+ leukemia patients treated with dasatinib. Leukemia 2017;31 (203-212)
- Arai Y, Jo T, Matsui H, Kondo T, Takaori-Kondo A: Efficacy of antithymocyte globulin for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma 2017;58 (1840-1848)
- Otsuka Y, Kondo T, Nakamoto Y, Haga H, Takaori-Kondo A: 18F-FDG PET/CT and MRI findings in a case of granulocytic sarcoma of the breast. Int J Hematol 2016;103 (117-118)
- Katsurada T, Kawabata H, Kawabata D, Kawahara M, Nakabo Y, Takaori-Kondo A, Yoshida Y: A Japanese family with X-linked sideroblastic anemia affecting females and manifesting as macrocytic anemia. Int J Hematol 2016;103 (713-717)
- Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, Maeda T, Nagata Y, Kitanaka A, Mizuno S, Tanaka H, Chiba K, Ito S, Watatani Y, Kakiuchi N, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Itonaga H, Imaizumi Y, Totoki Y, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Masuda K, Minato N, Kashiwase K, Izutsu K, Takaori-Kondo A, Miyazaki Y, Takahashi S, Shibata T, Kawamoto H, Akatsuka Y, Shimoda K, Takeuchi K, Seya T, Miyano S, Ogawa S: Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. Nature 2016;534 (402-406)
- Ishii A, Kondo T, Oka T, Nakamoto Y, Takaori-Kondo A: Granulocytic sarcoma of the pancreas on 18F-FDG PET/CT: A case report. Medicine (Baltimore) 2016;95 (e5570)
- Hirabayashi S, Kondo T, Oka T, Akamatsu Y, Hishizawa M, Shibata T, Kitano T, Takaori-Kondo A: Successful treatment of severe acute gastrointestinal graft-versus-host disease complicated by cytomegalovirus gastroenteritis with intra-arterial steroid infusion. Ann Hematol 2016;95 (1373-1375).
- Arai Y, Kondo T, Yamazaki H, Takenaka K, Sugita J, Kobayashi T, Ozawa Y, Uchida N, Iwato K, Kobayashi N, Takahashi Y, Ishiyama K, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Mori T, Teshima T: Allogeneic unrelated bone marrow transplantation from older donors results in worse prognosis in recipients with aplastic anemia. Haematologica 2016;101 (644-652)
- Kobayashi S, Ueda Y, Nannya Y, Shibayama H, Tamura H, Ogata K, Akatsuka Y, Usuki K, Ito Y,

Okada M, Suzuki T, Hata T, Matsuda A, Tohyama K, Kakumoto K, Koga D, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Prognostic significance of Wilms tumor mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. Cancer Biomarkers. 2016;17 (21-32)

- Kondo T, Tasaka T, Tomioka N, Sano F, Tokunaga H, Suemori S, Tsujioka T,Matsuhashi Y, Nakanishi H, Wada H, Tohyama K, Sugihara T. Low neutrophil alkaline phosphatase score is a new aspect of calreticulin-mutated myeloproliferative neoplasms. Springerplus. 2016;5 (e1146)
- Okamoto S, Tsujioka T, Suemori S, Kida J, Kondo T, Tohyama Y, Tohyama K. Withaferin A suppresses the growth of myelodysplasia and leukemia cell lines by inhibiting cell cycle progression. Cancer Sci. 2016;107 (1302-1314)
- Nodomi S, Umeda K, Saida S, KineharaT, Hamabata T, Daifu T, Kato I, Hiramatsu H, Watanabe KI, Kuwahara Y, Iehara T, Adachi S, Konishi E, Nakahata T, Hosoi H, Heike T.: CD146 is a novel marker for highly tumorigenic cells and a potential therapeutic target in malignant rhabdoid tumor. Oncogene.35, 5317-5327, 2016 Oct 6. doi: 10.1038/onc.2016.72.
- Sugimine Y, Niwa A, Matsubara H, Kobayashi K, Tabata Y, Heike T, Nakahata T, Saito MK.: A portable platform for stepwise hematopoiesis from human pluripotent stem cells within PET-reinforced collagen sponges. Int J Hematol. 2016 Dec;104(6):647-660. Epub 2016 Sep 6. Doi:10.1007/s12185-016-2088-x.
- Mao B., Huang S., Lu X., Sun W., Zhou Y., Pan X., Yu J., Lai M., Chen B., Zhou Q., Mao S., Bian G., Zhou J., Nakahata T., Ma F.: Early development of definitive erythroblasts from human pluripotent stem cells defined by expression of glycophorin A/CD235a, CD34, and CD36. Stem Cell Reports, 2016 Nov 8;7(5):869-883. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.09.002. Epub 2016 Oct 6.
- Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK.: Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection. Arthritis Rheumatol. 2017 Feb;69(2):447-459. doi: 10.1002/art.39960.
- Morita, M., Nishinaka, Y., Kato, I., Saida, S., Hiramatsu, H., Kamikubo, Y., Heike, T., Nakahata, T., Adachi, S.: Dasatinib induces autophagy in mice with Bcr-Abl-positive leukemia. Int J Hematol. 2017 Mar. 105;3: 335-340. Doi: 10.1007/s12185-016-2137-5
- Ohta R., Niwa A., Taniguchi Y., Suzuki NM, Toga J., Yagi E., Saiki N., Nishinaka-Arai Y., Okada C., Watanabe A., Nakahata T., Sekiguchi K., Saito MK.: Laminin-guided highly efficient endothelial commitment from human pluripotent stem cells. Scientific Reports. 2016 Nov 2; 6: 35680. doi: 10.1038/srep35680.
- Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S: Clinical utility of next-generation sequencing for bone marrow failure syndrome. Genet Med, in press
- Elmahdi,S, Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Muramatsu H, Narita A, Nishio N, Ismael O, Kawashima N, Okuno Y, Xu Y, Wang X, Takahashi Y, Ito M, Kojima S: A cytokine-based diagnostic program in pediatric aplastic anemia and hypocellular refractory cytopenia of childhood. Pediatr Blood Cancer 63:652-658, 2016
- 中畑龍俊、北村幸彦、神戸直智：鼎談「肥満細胞の研究を通じて」. 皮膚アレルギーフロンテイア 14(2):34-42,7月,2016.
- Kako S, Kanda Y, et al. Meta-analysis and meta-regression analysis to compare the outcomes of chemotherapy for T- and B- lineage acute lymphoblastic leukemia (ALL): The use of dexamethasone, L-asparaginase, and/or methotrexate may improve the outcome of T-lineage ALL. Annals of Hematology 2016;95:87-92
- Kanda Y, et al. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation 2016;51:103-109
- Kako S, Kanda Y, et al. The bridge treatment selection at the decision of transplantation did not affect the outcomes in patients with advanced myelodysplastic syndromes. Hematological Oncology (in press)
- Hayakawa J, Kanda Y, et al. Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. International Journal of Hematology 2017; 105:578-586
-

2. 学会発表

- 永井純正、小澤敬也：Feasibility of randomized phase 3 trials for adults with relapsed and refractory lymphoid malignancy　第78回日本血液学会学術集会、2016年10月13日、横浜
- 永井純正、小澤敬也：Feasibility of international randomized phase 3 trials for adults with relapsed and refractory lymphoid malignancy　第75回日本癌学会学術総会、2016年10月7日、横浜
- Nagai S, Ozawa K.　Analysis of Drugs for Hematological Malignancy That Were Granted Accelerated Approval and Feasibility of Randomized Phase 3 Clinical Trials for Relapsed and Refractory Hematological Malignancy　The American Society of Hematology 58th Annual Meeting、2016.12.3、San Diego、US
- Langemeijer S , Davies WW, Nunn M, Nishimura J, Kanakura Y, Blijlevens N, Nijziel M, Muus P. 12 weeks safety and efficacy results of a novel C5 inhibitor coversin in PNH with resistance to eculizumab due to complement C5 polymorphism. 21st Congress of the European Hematology Association, 2016.6.9-12, Copenhagen, Denmark
- Shirasugi Y, Sugimori C, Noji H, Shichishima T, Obara1 N, Chiba1 S, Ninomiya H, Nakamura Y, Ando K, Yonemura Y, Kawaguchi T, Hosokawa K, Ueda Y, Nishimura J, Kanakura Y, Nakao S. A clinical significance and time-dependent change of PNH clone size in patients with bone barrow failure syndrome: Japanese multi-centre prospective study. 21st Congress of the European Hematology Association, 2016.6.9-12, Copenhagen, Denmark
- Ueda Y, Nishimura J, Sugimori C, Hosokawa K, Yonemura Y, Obara1 N, Noji H, Nakamura Y, Shirasugi Y, Ando K, Shichishima T, Ninomiya H, Chiba1 S, Kawaguchi T, Kanakura Y, Nakao S. The First Follow-up Data Analysis of Patients with Acquired Bone Marrow Failure Harboring a Small Population of PNH-Type Cells in the Japanese, Multicenter, Prospective Study Optima. The American Society of Hematolgy 58th Annual Meeting, 2016.12.3-6, San Diego, USA
- Murakami Y, Kawamoto M, Inoue N, Osato M, Murata S, Murase S, Yoshimura H, Ueda Y, Nishimura J, Kanakura Y, Kohara N, Kinoshita T. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria caused by PIGT mutations; atypical PNH. The American Society of Hematolgy 58th Annual Meeting, 2016.12.3-6, San Diego, USA
- Yoshitaka Zaimoku : Molecular and Clinical Advances in AAA and Stress Induced Marrow Dysfunction. The 58th ASH Annual Meeting & Exposition, December 5, 2016, San Diego USA.
- Tatsuya Imi. HLA Class I Allele-Lacking Hematopoietic Stem/Progenitor Cells Support Long-Term Clonal Hematopoiesis without Oncogenic Driver Mutations in Acquired Aplastic Anemia. The 58th ASH Annual Meeting & Exposition, December 5, 2016, San Diego USA.
- Noriharu Nakagawa. Relatively Low Sensitivity of CD109(-) Hematopoietic Stem/Progenitor Cells (HSPCs) to TGF-β: A Possible Mechanism Responsible for the Preferential Commitment of Piga Mutant HSPCs in Immune-Mediated Bone Marrow Failure. The 58th ASH Annual Meeting & Exposition, December 5, 2016, San Diego USA.
- Luis Espinoza: Generation of IPS Cell-Derived Hematopoietic Progenitor Cells from Patients with Acquired Aplastic Anemia Harboring Copy Number Neutral Loss of Heterozygosity of the Short Arm of Chromosome 6. The 57th ASH Annual Meeting & Exposition, December 6, 2015, Orlando, FL USA.
- 赤司浩一：「ヒト白血病幹細胞研究の進歩」第51回日本血液学会春季北海道地方会、2016年4月9日、札幌医科大学 講堂、札幌
- Koichi Akashi：「A TIM-3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of hu- man myeloid leukemia stem cells and leukemic progression」THE 41st 1NAITO CONFERENCE、2016年7月6日、CHATERAISE Gateaux Kingdom、札幌
- 赤司浩一：「ヒト白血病幹細胞研究の進歩」第20回日本がん分子標的治療学会学術集会、2016年5月31日、別府国際コンベンションセンター　B-CON PLAZA、別府
- 赤司浩一：「ヒト白血病幹細胞研究の進歩」第26回日本サイトメトリー学会学術集会、2016年7月23日、福岡（九州大学医学部百年講堂）
- Koichi Akashi：「TIM-3 and Its Ligand, Galectin-9, Constitute an Autocrine Loop Universally Critical for Development of Human Myeloid Leukemia Stem Cells」JCA-AACR Special Joint Conference、2016年7月14日、Tokyo Bay Maihama Hotel Club Resort、東京
- 赤司浩一：「TIM-3/Galectin-9 axis is a potential therapeutic target for human myeloid leukemia stem cells」第14回日本臨床腫瘍学会学術集会、2016年7月29日、神戸展示場・神戸国際会議場、神戸
- 赤司浩一：「幹細胞コンセプト導入による造血器腫瘍根治への挑戦」第17回日本検査血液学会学術集会、2016年8月6日、福岡、福岡国際会議場
- Koichi Akashi：「Targeting leukemic stem cells to cure AML patients」The 14th National Congress of Hematology、2016年10月28日、蘇州(Suzhou)、中国(China)
- 赤司浩一：「ヒト骨髄性白血病に共通する悪性幹細胞の自己再生メカニズム』」The 47th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund、2016年11月8日、東京、

パレスホテル

- Hirokawa M. Recent updates in acquired pure red cell aplasia in the adults. Taiwan-Japan Hematology Forum HST-EHA Joint Symposium and Special Lecture, April 16-17, 2016, Taipei
- 青木一成，近藤忠一，竹田淳恵，水谷知里，平本展大，安齋尚之，野吾和宏，小高泰一，伊藤満，橋本尚子，石川隆之，今田和典，川端浩，高折晃史，脱メチル化薬時代における骨髄異形成症候群に対する同種移植の予後予測因子．第38回日本造血細胞移植学会総会，2016年3月3-5日，名古屋．
- 武内傑，近藤忠一，北野俊行，菱澤方勝，川端浩，山下浩平，高折晃史．当院における再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植の成績．第38回日本造血細胞移植学会総会，2016年3月3-5日，名古屋．
- 長畑洋佑，近藤忠一，北野俊行，菱澤方勝，山下浩平，高折晃史．同種造血幹細胞移植前の化学療法は正着率を向上させる．第38回日本造血細胞移植学会総会，2016年3月3-5日，名古屋．
- 家村知樹，長畑洋佑，平林茂樹，和泉清隆，酒巻太郎，北野俊行，菱澤方勝，近藤忠一，川端浩，高折晃史．汎血球減少が肝炎に先行した重症の肝炎関連再生不良性貧血に対して同種骨髄移植を行った1例．第211回日本内科学会地方会，2016年3月26日，京都．
- 城友泰，近藤忠一，北野俊行，菱澤方勝，山下浩平，高折晃史．同種造血幹細胞移植後長期生存者における慢性腎臓病の発症率とリスク因子．第113回日本内科学会総会，2016年4月15-17日，東京．
- Chonabayashi K, Kawahara M, Watanabe A, Nakamura M, Nishizawa M, Takaori-Kondo A, Yamanaka S, Yoshida Y. IPS technology revealed the genetic and functional diversity present in a secondary AML patient. 59th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition. December 3-6, 2016. San Diego (Blood 2016 128:4312)
- Kawabata H, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shinbo K, Usuki K, Hangaishi A, Chiba C, Masaharu N, Arima N, Ishikawa T, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Takaori-Kondo A. Association of increased ring sideroblasts with inferior survival in patients with myelodysplastic syndrome with multi-lineage dysplasia. 59th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition. December 3-6, 2016. San Diego (Blood 2016 128:5530) abstract only.
- 中畑龍俊：特別講演：iPS細胞の小児難治性疾患への応用. 岡山県小児科医会総会・講演会　2016.4.10，岡山コンベンションセンター
- 中畑龍俊：特別講演：臍帯血中の造血幹細胞発見秘話と最近のiPS細胞研究. 第4回臍帯血による再生医療研究会学術集会　2016.7.24，大阪国際会議場
- 中畑龍俊：特別講演：iPS細胞を用いた今後の医療. 平成28年度秋季群馬医学会　2016.12.10，群馬メディカルセンター2階大ホール（群馬県医師会・群馬県共催）
- 中畑龍俊：記念講演：iPS細胞研究の現状について. 骨髄バンク設立25周年記念全国大会～２万人のありがとう～　2016.9.17，慶応義塾大学日吉キャンパス内協生館　藤原洋記念ホール
- 中畑龍俊：iPS細胞技術を用いた難病の病態解析と創薬.〔セッション「難病・希少疾患研究からの創薬」における講演及びパネリスト〕第13回DIA日本年会　2016年11月13日　東京ビックサイト
- Saiki N., Oshima K., Hirayama A., Soga T., Tomita M., Nakahata T., Saito M.K.: Multi-omics analysis for elucidating the potential role of intracellular bioenergetics and gene expression network on controlling the fate of hemmatopoitic progenitors using patient-specific iPS cells (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (23) Moscone West (San Francisco)
- Niwa A., Saito M.K., Nakahata T.: PSC-derived hematopoietic system to elucidate the cooperation between gene alterations and original cell lineages in leukemogenesis (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (24) Moscone West (San Francisco)
- Nishinaka-Arai Y., Niwa A., Osawa M., Nakahata T., Saito M.K.; Establishment of compound screening system for treatment of Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (24) Moscone West (San Francisco)
- Kato I., Nishinaka-Arai Y., Nakamura M., Akarca A.U., Niwa A., Ozawa H., Yoshida K., Mori M., Wang D., Ueno H., Shiozawa Y., Shiraishi Y., Miyano S., Gupta R., Umeda K., Watanabe K., Koh K., Adachi S., Heike T., Saito M.K., Sanada M., Ogawa S., Marafioti T., Watanabe A., Nakahata T., Enver T.: -VEGFA - a new therapeutic target in CNS leukemia (Oral) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (5) San Diego Convention Center (San Diego)
- Suenobu S., Usami I., Imamura T., Kawasaki H., Yumura-Yagi K., Nishimura S., Kaneda M., Takahashi Y., Hasegawa D., Suzuki N., Hashii Y., Deguchi T., Saito A., Kato K., Kosaka Y., Endo M., Iguchi A., Oda M., Hori H., Sato A., Nakahata T., Kudoh T., Hara J., Horibe K.: Continuous cytarabine plus dexamethasone in Consolidation Phase to Patients with Childhood ALL: Result from Japan Association of Childhood Leukemia Study - JACLS ALL02 Protocol – (Poster) 58th Annual Meeti

ng of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (4) San Diego Convention Center (San Diego)

- Hasegawa D., Imamura T., Yagi K., Takahashi Y., Usami I., Suenobu S., Nishimura S., Suzuki N., Hashii Y., Deguchi T., Saito A.M., Kato K., Kosaka Y., Komada Y., Iguchi A., Kawasaki H., Hori H., Sato A., Kudo T., Nakahata T.., Oda M., Hara J., Horibe K.: Risk-Adjusted Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia Can Optimize the Indication of Stem Cell Transplantation and Cranial Irradiation: Result from Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS) Protocol ALL-02 (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (5) San Diego Convention Center (San Diego)
- Takahashi Y., Imamura T., Usami I., Yumura-Yagi K., Suenobu S., Hasegawa D., Nishimura S., Suzuki N., Hashii Y., Deguchi T., Saito A.M., Komada Y., Kosaka Y., Kato K., Kobayashi R., Kawasaki H., Hori H., Sato A., Kudo T., Nakahata T., Oda M., Hara J., Horibe K.: The Outcome of Low-Risk Childhood B-Cell Precursor ALL Treated with the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-02 Trial (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)
- NiwaA., Saito M.K., Nakahata T.: PSC-Derived Hematopoietic System to Elucidate the Cooperation Between Gene Alterations and Cell Lineages in Leukemogenesis (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)
- Haruyama M., Yamaichi K., Niwa A., Saito M.K., Nakahata T.: Hepatoma-Derived Growth Factor is a Novel Factor to Promote the Proliferation of Hematopoietic Stem Cells (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)
- Matsubara H., Niwa A., Nakahata T., Saito M.K.: Induction of Natural Killer Cells from Human Pluripotent Stem Cells Under Chemically Defined Condition (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)
- Nishinaka-Arai Y., Niwa A., Osawa M., Nakahata T., Saito M.K.: Compound screening for recovering the erythroid commitment of TAM-iPS cells (Oral) 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2016/10/13-15 (14) パシフィコ横浜 (横浜)
- Niwa A., Saito M.K., Nakahata T.: The cooperation between gene alterations and cell lineages in leukemogenesis (Oral) 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2016/10/13-15 (14) パシフィコ横浜 (横浜)
- Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S: Comparison of Clinical Outcomes between Pediatric Aplastic Anemia and Refractory Cytopenia of Childhood. 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)
- 仁科基子、太田晶子、永井正規. 再生不良性貧血の記述疫学. 第75回日本公衆衛生学会総会、2016.10.大阪.
- 島田直樹, 太田晶子, 中尾眞二, 荒井俊也. 重症再生不良性貧血患者の2年後の改善に関連する要因. 第81回日本民族衛生学会総会, 2016年11月27日, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究班ホームページ

http://zoketsushogaihan.com/

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

課題名
骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

研究分担者：小澤　敬也　（東京大学医科学研究所・附属病院長、教授）

研究要旨
日米の各規制当局のホームページに掲載されているデータベースから、日米の各規制当局で薬事承認を得た、又は日本の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で議論された薬剤について解析を行った。骨髄異形成症候群に対する治療薬で米国で迅速承認制度が活用された事例は存在しなかった。日本では「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと判断され、日本での治験を通して承認された品目として lenalidomide、azacitidine、darbepoetin alpha があり、特に lenalidomide については、当該会議で医療上の必要性が高いと判断されて開発要請された後で日本での治験が開始されていることから、当該会議の枠組みが日本での開発促進につながったものと考えられた。

A．研究目的
患者数や多彩な病型により新薬開発の難しい骨髄異形成症候群において、効率的な開発を進めるためには、国際的な規制及び開発動向の調査が必須である。そこで、日本と米国で臨床開発や承認審査を早めるための規制当局の取り組みがどの程度骨髄異形成症候群に対して実施されているかを調査した。

B．研究方法
日米の各規制当局のホームページに掲載されているデータベースから、日米の各規制当局で薬事承認を得た、又は日本の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で議論された、悪性腫瘍（血液、固形両方）に対する薬剤について解析を行った。

（倫理面への配慮）
ヒト又は動物に対する研究を行っていないので、倫理面で問題はない。

C．研究結果
骨髄異形成症候群に対する治療薬で米国で迅速承認制度が活用された事例は存在しなかった。そもそも骨髄系腫瘍に対して迅速承認制度が使用された事例は gemtuzumab ozogamicin を除くと全て慢性骨髄性白血病に対する治療薬であった。日本では、骨髄異形成症候群に対する治療薬について公知申請を利用し、日本での治験なしで承認された品目は存在しなかった。しかし、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと判断され、日本での治験を通して承認された品目として lenalidomide、azacitidine、darbepoetin alpha があり、また、decitabine についても開発要請されたが、後に企

業側が開発断念した。本研究成果は学会発表を行うとともに、国際学術誌に掲載された。

D．考察

米国が日本や欧州と比較して最も積極的にサロゲートエンドポイントや単群試験での承認を行っており、その傾向は骨髄異形成症候群に対する既承認品目においてもあてはまることは昨年度示したとおりだが、迅速承認制度を活用したものはなかった。一方で、日本では「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で 4 品目が議論され、その中で特に lenalidomide については、当該会議で医療上の必要性が高いと判断されて開発要請された後で日本での治験が開始されていることから、当該会議の枠組みが日本での開発促進につながったものと考えられた。他の３品目については日本での治験実施中に当該会議で医療上の必要性が高いと判断されていた。

E．結論

日本では、骨髄異形成症候群に対する治療薬においても、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の枠組みが開発促進につながったものと考えられた。

F．研究発表

1． 論文発表

- Kawabata, H., Tohyama, K., Matsuda, A., Araseki, K., Hata, T., Suzuki, T., Kayano, H., Shimbo, K., Zaike, Y., Usuki, K., Chiba, S., Ishikawa, T., Arima, N., Nogawa, M., Ohta, A., Miyazaki, Y., Mitani, K., Ozawa, K., Arai, S., Kurokawa, M., and Takaori-Kondo, A.: Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry. Int. J. Hematol. 2017 (in press)
- Huang, XJ, Liu, K., Ritchie, D., Andersson, B, Lu, J., Hou, J., Burguera, A.F., Wang, J., Yeoh, A., Yan, C., Zhou, D., Tan, D., Kim, D.W., Wu, D., Shpall, E., Kornblau, S., Neelapu, S., Hongeng S, Li J, Hu J, Zhang LS, Wang M, Malhotra P, Jiang Q, Qin Y, Wong R, Champlin R, Hagemeister, F., Westin, J., Iyer, S., Mathews, V., Wang, Y., Hu, Y., Xiao, Z., Shao, Z., Orlowski, R.Z., Chim, C.S., Mulligan, S, Sanz, M., Ozawa, K., Parmar, S., and Issaragrisil, S.: Hematology oncology practice in the Asia-Pacific APHCON survey results from the 6th international hematologic malignancies conference: bridging the gap 2015, Beijing, China. Oncotarget 2017 (in press)
- Nagai, S. and Ozawa, K.: New Japanese regulatory frameworks for clinical research and marketing authorization of gene therapy and cellular therapy products. Curr Gene Ther. 2017 (in press)
- Fujiwara, S.I., Muroi, K., Yamamoto, C., Hatano, K., Okazuka, K., Sato, K., Oh, I., Ohmine, K., Suzuki, T., and Ozawa, K.: CD25 as an adverse prognostic factor in elderly patients with acute myeloid leukemia. Hematology 22(6):347-353, 2017.
- Takenaka, K., Shimoda, K., Uchida, N., Shimomura, T., Nagafuji, K., Kondo, T., Shibayama, H., Mori, T., Usuki, K., Azuma, T., Tsutsumi, Y., Tanaka, J., Dairaku, H., Matsuo, K., Ozawa, K., Kurokawa, M., Arai, S., and Akashi, K.: Clinical features and outcomes of patients with primary myelofibrosis in Japan: report of a 17-year nationwide survey by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of Japan. Int. J. Hematol. 105(1): 59-69, 2017.
- Nagai, S. and Ozawa, K.: Comprehensive analysis of clinical development and regulatory submission promotion schemes for oncologic drugs as the Japanese national projects. Invest New Drugs 34(6): 777-791, 2016.
- Ninomiya, H., Obara, N., Chiba, S., Usuki, K., Nishiwaki, K., Matsumura, I., Shichishima, T., Okamoto, S., Nishimura, J., Ohyashiki, K., Nakao, S., Ando, K., Kanda, Y., Kawaguchi, T., Nakakuma, H., Harada, D., Akiyama, H., Kinoshita, T., Ozawa, K., Omine, M., and Kanakura, Y.: Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. Int. J. Hematol. 104(5): 548-558, 2016.
- Santini, V., Almeida, A., Giagounidis, A., Gröpper, S., Jonasova, A., Vey, N., Mufti, G.J., Buckstein, R., Mittelman, M., Platzbecker, U., Shpilberg, O., Ram, R., Del Cañizo, C., Gattermann, N., Ozawa, K., Risueño, A., MacBeth, K.J., Zhong, J., Séguy, F., Hoenekopp, A., Beach, C.L., and Fenaux, P.: Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. J. Clin. Oncol. 34(25): 2988-2996, 2016.

- Nagai, S. and Ozawa, K.: Clinical trial designs to obtain marketing authorization of drugs for haematological malignancy in Japan, the EU and the US. Br. J. Haematol. 174(2): 249-254, 2016.
- Kitanaka, A., Takenaka, K., Shide, K., Miyamoto, T., Kondo, T., Ozawa, K., Kurokawa, M., Akashi, K., and Shimoda, K.: Splenic irradiation provides transient palliation for symptomatic splenomegaly associated with primary myelofibrosis: a report on 14 patients. Int. J. Hematol. 103(4): 423-438, 2016.
- Muroi, K., Miyamura, K., Okada, M., Yamashita, T., Murata, M., Ishikawa, T., Uike, N., Hidaka, M., Kobayashi, R., Imamura, M., Tanaka, J., Ohashi, K., Taniguchi, S., Ikeda, T., Eto, T., Mori, M., Yamaoka, M., and Ozawa, K.: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study. Int. J. Hematol. 103(2): 243-250, 2016.
- Nagai,. S. and Ozawa, K.: Regulatory approval pathways for anticancer drugs in Japan, the EU and the US. Int. J. Hematol. 104(1): 73-84, 2016.

2．学会発表

- **永井純正、小澤敬也：** Feasibility of randomized phase 3 trials for adults with relapsed and refractory lymphoid malignancy **第78回日本血液学会学術集会、2016年10月13日、横浜**
- **永井純正、小澤敬也：** Feasibility of international randomized phase 3 trials for adults with relapsed and refractory lymphoid malignancy **第75回日本癌学会学術総会、2016年10月7日、横浜**
- Nagai S, Ozawa K. Analysis of Drugs for Hematological Malignancy That Were Granted Accelerated Approval and Feasibility of Randomized Phase 3 Clinical Trials for Relapsed and Refractory Hematological Malignancy The American Society of Hematology 58th Annual Meeting、2016.12.3、San Diego、US

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1．特許取得

「該当なし」

2．実用新案登録

「該当なし」

3.その他

「該当なし」

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

エクリズマブ奏功不良例の解析

研究分担者：金倉　譲　（大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学講座　教授）

研究要旨
エクリズマブは発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の溶血を効果的に抑制し、患者 QOL を劇的に改善した。その一方で、本邦患者の 3～4%にエクリズマブ奏功不良例が見いだされ、標的分子である C5 のヘテロ接合性遺伝子多型（c.2654G>A, p.Arg885His）が原因であることを報告した。その後、各国の奏功不良例を解析したところ、複数の類似の変異が見いだされている。

A．研究目的

H27 年より新たに指定難病に認定された発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、補体介在性の血管内溶血に起因する貧血、ヘモグロビン尿を主徴とする後天性の造血幹細胞疾患である。溶血の治療薬としてヒト化抗 C5 抗体（エクリズマブ）が開発され、溶血抑制のみならず、QOL や予後を劇的に改善した。ところが、本邦 AEGIS 試験において、全く溶血抑制効果を示さない不応例が見いだされ、C5 のヘテロ接合性塩基置換 c.2654G>A (p.Arg885His）が原因で、標的分子の遺伝子多型は分子標的療法の効果発現を規定する重要な要因であることを報告した（NEJM,370,632,2014）。我々は、エクリズマブ奏功不良例解析のシステムを構築し、日本全国、世界各国の奏功不良例を解析している。

B．研究方法

エクリズマブ不応例解析：日本人型変異（c.2654G>A）のスクリーニングは、塩基置換により制限酵素 ApaL1 切断部位が形成されるので、当該塩基を PCR にて増幅後、制限酵素で切断することによりスクリーニングする。日本人型変異でない場合は、既知の変異はすべてエクソン 21 に集約しているので、まずはエクソン 21 のシークエンスを優先的に行う。変異が同定出来ない場合は、全エクソンシークエンスを行い、変異を検索する。変異情報に基づき、機能解析のための組み換え型 C5 蛋白を作成する。C5 除去血清＋組み換え型 C5 にエクリズマブ添加による溶血試験を行う。組み換え型変異 C5 とエクリズマブの結合を Biacore system を用いて解析する。

（倫理面への配慮）
臨床研究については、当該倫理委員会の承認を受け、インフォームド・コンセントを取得している。
ゲノム解析については、大阪大学ヒトゲノム研究審査の承認を受けており、検体採取、保存、
及び研究への使用については、適切に包括的同意取得を行っている。

C．研究結果

(1)　各国から依頼のあった不応例について解析した。

日本人型多型（c.2654G>A,p.Arg885His）：本邦において約 550 例にエクリズマブが投与されており、総計 19 例で日本人型多型が確認された。

アルゼンチン人型多型（c.2653C>T, p.Arg885Cys）： 1 例報告済み。

オランダ人型多型（c.2653C>A,p.Arg885Ser）を新たに同定した。

イスラエル人不応例：従来の p.Arg885 には変異は無かった。

(2) 機能解析（変異 C5 蛋白の作製、溶血試験、結合試験）：日本人型多型、アルゼンチン人型多型、オランダ人型多型について解析した。同定した変異を組み込んだ組み替え型C5蛋白を作製した。鳥赤血球に C5 除去血清＋組み換え型 C5 を加え溶血活性が構築されることを確認した。そこにエクリズマブを添加しても溶血が抑制されないことを確認した。さらに、別のエピトープを認識する抗 C5 抗体に対する反応性は、変異 C5 も野生型 C5 と同様に抑制されることを確認した。Sensor chip にエクリズマブを付着させ、そこに組み換え型 C5 を流し、Biacore system を用いて結合を解析したところ、いずれの変異 C5 も、エクリズマブに対する結合が消失していた。

D．考察

日本人型C5遺伝子多型は漢民族でも同定されていたが、約 550 例にエクリズマブが投与されている本邦において 19 例（3.5%）が確認され、健常人保有率（3.5%）と同程度で、アジア固有の多型と考えられた。アルゼンチン原住民に類似の C5 多型（c.2653C>T, p.Arg885Cys）を見いだしていたが、オランダ人に新たな類似多型（c.2653C>A, p.Arg885Ser）が確認された。日本人型変異 C5 と同様に、これらの変異型 C5 は野生型 C5 とともに溶血活性を保持していたが､野生型 C5 のみがエクリズマブと結合し溶血抑制を受けた。ところが、エクリズマブと異なる C5 結合部位を有する抗体 N19-8 を用いると、野生型 C5、変異型 C5 ともに溶血抑制を示した。

E．結論

C5 多型（p.Arg885）は、補体活性自体に異常を示さないが、エクリズマブの結合に重要な影響を与え、不応性を来すと考えられた。このことは、標的分子の遺伝子多型が、抗体医薬の反応性を規定する極めて重要な因子であることを強く示唆している。

F．研究発表

1．論文発表

● Ninomiya H, Obara N, Chiba S, Usuki K, Nishiwaki K, Matsumura I, Shichishima T, Okamoto S, Nishimura JI, Ohyashiki K, Nakao S, Ando K, Kanda Y, Kawaguchi T, Nakakuma H, Harada D, Akiyama H, Kinoshita T, Ozawa K, Omine M, Kanakura Y. Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. Int. J. Hematol. 2016; 104 (548-558)

● Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Urabe A, Shichishima T, Nishimura J, Kanakura Y. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. Int. J. Hematol. 2016; 103 (703-712)

● Sasano T, Tomimatsu T, Nishimura J, Matsumura I, Kanakura Y, Kimura T. Two consecutive pregnancies in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treated with anticoagulant therapy at different doses. Blood Coagul. Fibrinolysis. 2016; 27 (109-112)

2．学会発表

● Langemeijer S , Davies WW, Nunn M, Nishimura J, Kanakura Y, Blijlevens N, Nijziel M, Muus P. 12 weeks safety and efficacy results of a novel C5 inhibitor coversin in PNH with resistance to eculizumab due to complement C5 polymorphism. 21st Congress of the European Hematology Association, 2016.6.9-12, Copenhagen, Denmark

● Shirasugi Y, Sugimori C, Noji H, Shichishima T, Obara1 N, Chiba1 S, Ninomiya H, Nakamura Y, Ando K, Yonemura Y, Kawaguchi T, Hosokawa K, Ueda Y, Nishimura J, Kanakura Y, Nakao S. A clinical significance and time-dependent change of PNH clone size in patients with bone barrow failure syndrome: Japanese multi-centre prospective study. 21st Congress of the European Hematology Association, 2016.6.9-12, Copenhagen, Denmark

● Ueda Y, Nishimura J, Sugimori C, Hosokawa K, Yonemura Y, Obara1 N, Noji H, Nakamura Y, Shirasugi Y, Ando K, Shichishima T, Ninomiya H, Chiba1 S, Kawaguchi T, Kanakura Y, Nakao S. The First Follow-up Data Analysis of

Patients with Acquired Bone Marrow Failure Harboring a Small Population of PNH-Type Cells in the Japanese, Multicenter, Prospective Study Optima. The American Society of Hematolgy 58th Annual Meeting, 2016.12.3-6, San Diego, USA

● Murakami Y, Kawamoto M, Inoue N, Osato M, Murata S, Murase S, Yoshimura H, Ueda Y, Nishimura J, Kanakura Y, Kohara N, Kinoshita T. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria caused by PIGT mutations; atypical PNH. The American Society of Hematolgy 58th Annual Meeting, 2016.12.3-6, San Diego, USA

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

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」
分担研究報告書

再生不良性貧血の免疫病態における HLA-B4002 の重要性

研究分担者　中尾眞二　金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学　教授

研究要旨：新規発症の特発性再生不良性貧血患者の約 25%では、6pLOH によって HLA ハプロタイプを欠失した白血球が検出されるが、そのハプロタイプに含まれるどのクラス I アレルが抗原提示に重要かは不明であった。6pLOH 陽性血球において欠失するハプロタイプに高頻度に含まれるクラス I アレルを検討したところ、HLA-*B*40:02* が特に高頻度であった。B4002 に対する抗体を独自に作製し、*HLA-B*40:02* 再生不良性貧血患者 28 例を対象として B4002 欠失血球を検索したところ、21 例（75%）で B4002 欠失顆粒球が検出され、そのうち 17 例では、B4002 のみを欠失する顆粒球が単独あるいは 6pLOH 血球と共に認められた。B4002 欠失顆粒球の DNA を検索し得た 15 例全例で、HLA-*B*40:02* 遺伝子にナンセンス変異や frameshift などの変異が検出された。免疫抑制療法を受けた B4002 欠失顆粒球陽性 15 例全例で寛解が得られた。これらの結果から B4002 は、自己免疫性造血不全において、造血幹細胞による細胞傷害性 T 細胞への抗原提示に密接に関与していると考えられた。

A．研究目的

新規発症の特発性再生不良性貧血患者（aplastic anemia: AA）の約 25%では、6pLOH によって HLA クラス I アレルを欠失した白血球が検出される。これは、特定のクラス I アレルによって提示される自己抗原に特異的な CTL の攻撃を免れた造血幹・前駆細胞が造血を支持しているためと考えられる。しかし、6pLOH では HLA-A、C、B の各アレルを含むハプロタイプが欠失するため、どのアレルが抗原提示に重要かは不明であった。

6pLOH 陽性血球において欠失するハプロタイプに高頻度に含まれるクラス I アレルを検討したところ、HLA-*B*40:02* が特に高頻度であった。もし、このアレルが抗原提示に重要な役割を果たしているとすれば、ハプロタイプ欠失だけでなく、B4002 を単独で欠失する白血球が検出されるはずである。最近我々は、*HLA-B*40:02*（B61）に対するモノクローナル抗体の作成に成功した。今回、この抗 B61 抗体を用いて AA 患者における HLA-B*40:02 の欠失頻度を確認するとともに、欠失の原因となる遺伝子変異を検索した。

B．研究方法

HLA-B*40:02 を有する AA 28 例（6pLOH 陽性 12 例, 6pLOH 陰性 16 例）を対象とした。市販の抗 HLA-アレル抗体と、我々が作製した抗 B4002 抗体を用いて、患者末梢血顆粒球における HLA-A および HLA-B*40:02 の欠失の有無をフローサイトメトリーで検索した。HLA-B*40:02 の単独欠失を認めた症例では、欠失顆粒球と欠失のないコントロール顆粒球をソーティングし、HLA クラス I 遺伝子のターゲットシークエンスにより HLA-B*40:02 の遺伝子変異を検索した。

C.研究結果

6pLOH 陽性の 12 例のうち 9 例（75%）では、

*B*40:02* と同じハプロタイプ上の HLA-A アレルを同時に欠失する 6pLOH 血球とは別に、B4002 のみを単独で欠失した血球が 0.5%から 60%の比率で検出された。6LOH 陰性の 16 例のうち 8 例（50%）でも、B4002 の単独欠失血球が 0.5%から 99%検出された。結果的に B*40:02 陽性の 28 例のうち 21 例（75%）で 6pLOH もしくは単独欠失による B4002 欠失顆粒球を認めた。B*40:02 単独欠失血球陽性の 17 例のうち、HLA 遺伝子のターゲットシークエンスを行えた 15 例全例で、B61 欠失血球に HLA-B*40:02 の体細胞性変異が検出された。HLA-B*40:02 の変異は1人あたり 1―7 か所（中央値 4 か所）、計 49 か所に認め、変異アレル頻度は 0.6%-45%（中央値 4.2%）であった。内訳はナンセンス変異 n=6、ミスセンス変異 n=2、フレームシフト変異 n=39、スプライシング部位の変異 n=2 であった。

D.考察

*B*40:02* を保有する AA 患者では、6pLOH の他にも複数の遺伝子変異によって B4002 を欠失した白血球が高頻度に検出された。この所見は、HLA-B4002 が提示する自己抗原に特異的な細胞傷害性 T 細胞（cytotoxic T lymphocytes: CTL）による造血幹細胞への攻撃が AA の発症に強く関わっており、その抗原を提示できない B4002 欠失造血幹細胞が CTL の攻撃を免れて生き残ったことを示唆している。変異 B*40:02 アレルを持つクローンのサイズはいずれも小さく、多くの症例で全てを合わせても 50%に達しなかった。検出感度未満の変異クローンがポリクローナルに存在している可能性や、今回の系では検出できないエピゲノム変異による *B*40:02* 欠失を来している可能性がある。

E.結論

様々なHLAクラスIアレルの中でもHLA-B4002は、AAにおける自己抗原提示に深く関わっていることが示された。B4002陽性AA例の症例のT細胞や造血幹細胞を検索すれば、AAの自己抗原を同定できる可能性がある。

研究協力施設：北海道大学血液内科、NTT東日本関東病院、京都大学小児科、佐世保市立総合病院血液内科、恵寿総合病院内科、石川県立中央病院血液内科

F． 研究発表

1．論文発表

1. Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, Ozawa T, Nakagawa N, Imi T, Maruyama H, Katagiri T, Kishi H, Tajima A, Muraguchi A, Kashiwase K, Nakao S: Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. Blood 129:2908-2916, 2017
2. Nakao S, Ishiyama K: Hypomegakaryocytic thrombocytopenia and increased number of PNH-phenotype cells - an emerging subgroup of myelodysplastic syndrome showing frequent response to immunosuppression - RESPONSE to Rafferty & Leach. Br J Haematol, 2017
3. Gargiulo L, Zaimoku Y, Scappini B, Maruyama H, Ohumi R, Luzzatto L, Nakao S, Notaro R: Glycosylphosphatidylinositol-specific T cells, IFN-gamma-producing T cells, and pathogenesis of idiopathic aplastic anemia. Blood 129:388-392, 2017
4. Espinoza JL, Kotecha R, Nakao S: Microbe-Induced Inflammatory Signals Triggering Acquired Bone Marrow Failure Syndromes. Front Immunol 8:186, 2017
5. Elbadry MI, Espinoza JL, Nakao S: Induced pluripotent stem cell technology: A window for studying the pathogenesis of acquired aplastic anemia and possible applications. Exp Hematol 49:9-18, 2017
6. Tominaga R, Katagiri T, Kataoka K, Kataoka K,

Wee RK, Maeda A, Gomyo H, Mizuno I, Murayama T, Ogawa S, Nakao S: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria induced by the occurrence of BCR-ABL in a PIGA mutant hematopoietic progenitor cell. Leukemia 30:1208-10, 2016

7. Saito C, Ishiyama K, Yamazaki H, Zaimoku Y, Nakao S: Hypomegakaryocytic thrombocytopenia (HMT): an immune-mediated bone marrow failure characterized by an increased number of PNH-phenotype cells and high plasma thrombopoietin levels. Br J Haematol 175:246-251, 2016
8. Nakao S, Gale RP: Are mild/moderate acquired idiopathic aplastic anaemia and low-risk myelodysplastic syndrome one or two diseases or both and how should it/they be treated? Leukemia 30:2127-2130, 2016

2．学会発表

1. Yoshitaka Zaimoku : Molecular and Clinical Advances in AAA and Stress Induced Marrow Dysfunction. The 58th ASH Annual Meeting & Exposition, December 5, 2016, San Diego USA.
2. Tatsuya Imi. HLA Class I Allele-Lacking Hematopoietic Stem/Progenitor Cells Support Long-Term Clonal Hematopoiesis without Oncogenic Driver Mutations in Acquired Aplastic Anemia. The 58th ASH Annual Meeting & Exposition, December 5, 2016, San Diego USA.
3. Noriharu Nakagawa. Relatively Low Sensitivity of CD109(-) Hematopoietic Stem/Progenitor Cells (HSPCs) to TGF-β: A Possible Mechanism Responsible for the Preferential Commitment of *Piga* Mutant HSPCs in Immune-Mediated Bone Marrow Failure. The 58th ASH Annual Meeting & Exposition, December 5, 2016, San Diego USA.
4. Luis Espinoza: Generation of IPS Cell-Derived Hematopoietic Progenitor Cells from Patients with Acquired Aplastic Anemia Harboring Copy Number Neutral Loss of Heterozygosity of the Short Arm of Chromosome 6. The 57th ASH Annual Meeting & Exposition, December 6, 2015, Orlando, FL USA.

G． 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1．特許取得

該当なし。

2．実用新案登録

該当なし

3．その他

該当なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

研究分担者：赤司浩一　（九州大学病態修復内科学・教授）

研究要旨

わが国の原発性骨髄線維症について、17 年間で 780 例の臨床情報を集積し、解析した。生存期間の中央値は 3.9 年で、3 年生存率 59%である。国際的な予後スコアリングシステムである DIPSS-Plus (Dynamic International Prognostic Scoring System for PMF-Plus)は、わが国の症例においても、診断時および経過中の任意の時点において予後不良群の抽出が可能で、予後指標として有用であった。

A．研究目的

わが国における原発性骨髄線維症の臨床像、予後を明らかにする。予後不良因子を同定し、治療成績向上をはかる。

B．研究方法

日本血液学会認定施設を対象に、原発性骨髄線維症と新規診断した症例をアンケート調査により集積した。1999 年から 2015 年 3 月までの診断例に関し、予後調査を行った。臨床情報、予後をもとに、原発性骨髄線維症のリスクファクター、予後予測の検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

臨床調査は、患者名を匿名化して行っている。

C．研究結果

294 施設より計 780 例の原発性骨髄線維症の新規症例を集積した。初回アンケート調査への返信率は 48%、フォローアップ調査への返信率は 64%であった。主な調査終了理由は、患者死亡、転院であった。発症年齢中央値は 66 歳、男女比は 2:1 である。Hb 10g/dl 未満の貧血を 67%に、血小板数 10 万/μL 未満を 30%に認めた。末梢血への芽球の出現は 57%に認めている。*JAK2* 変異の検索は 185 例に施行されており、変異が 56%に認められた。生存期間の中央値は 3.9 年であり、3 年生存率は 59.0%であった。死因は白血病への移行、感染症、出血、原疾患の増悪、の順に多く見られた。

国際予後スコアリングシステムを用いて 1999 年以降 2015 年までに前向きに経過観察しているわが国の原発性骨髄線維症の予後を診断時のリスク因子を用いて分類すると、DIPSS plus (Dynamic International Prognostic Scoring System for PMF-Plus)が最もわが国の原発性骨髄線維症の予後予測に有用であった。また、DIPSS-Plus は、診断時だけでなく、臨床経過中の任意の時点においても、高リスク群の分離が可能であった。

D．考察

現時点でわが国において診断時の予後予測には、これまで提唱されている予後予測モデルの中で、DIPSS plus の適応が最もよいと思われる。また、移行期を抽出する dynamic model もわが国の患者にもよく合致し、血小板<5 万/μL、芽球≧10%、17 番染色体異常の 3 項目は、診断時のみならず、経過観察中の原発性骨髄線維症患者の治療方針を決

定する指標であった。

E．結論

わが国の原発性骨髄線維症 780 例の臨床情報を集積した。国際予後スコアリングシステムの DIPSS-Plus は、わが国の予後予測に有用である。また、血小板<5 万/μL、芽球≧10%、17 番染色体異常の３項目は、造血幹細胞移植の適応を考慮する必要のある移行期の診断に有用である。

F．研究発表

1． 論文発表

●Daitoku S, Takenaka K, Yamauchi T, Yurino A, Jinnouchi F, Nunomura T, Eto T, Kamimura T, Higuchi M, Harada N, Saito N, Miyamoto T, Iwasaki H, Akashi K. Calreticulin mutation does not contribute to disease progression in essential thrombocythemia by inhibiting phagocytosis. Exp Hematol. 44: 817-825, 2016.

●Sugio T, Kato K, Aoki T, Ohta T, Saito N, Yoshida S, Kawano I, Henzan H, Kadowaki M, Takase K, Muta T, Miyawaki K, Yamauchi T, Shima T, Takashima S, Mori Y, Yoshimoto G, Kamezaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Ogawa R, Ohno Y, Eto T, Kamimura T, Miyamoto T, Akashi K. Mogamulizumab Treatment Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Induces Severe Acute Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 22: 1608-1614, 2016.

●Yurino A, Takenaka K, Yamauchi T, Nunomura T, Uehara Y, Jinnouchi F, Miyawaki K, Kikushige Y, Kato K, Miyamoto T, Iwasaki H, Kunisaki Y, Akashi K. Enhanced Reconstitution of Human Erythropoiesis and Thrombopoiesis in an Immunodeficient Mouse Model with KitWv Mutations. Stem Cell Reports. 13: 425-438, 2016.

●Miyamoto T, Takashima S, Kato K, Takase K, Yoshimoto G, Yoshida S, Henzan H, Osaki K, Kamimura T, Iwasaki H, Eto T, Teshima T, Nagafuji K, Akashi K. Comparison of cyclosporine and tacrolimus combined with mycophenolate mofetil in prophylaxis for graft-versus-host disease after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. Int J Hematol. 105: 92-99, 2016.

●Takenaka K, Shimoda K, Uchida N, Shimomura T, Nagafuji K, Kondo T, Shibayama H, Mori T, Usuki K, Azuma T, Tsutsumi Y, Tanaka J, Dairaku H, Matsuo K, Ozawa K, Kurokawa M, Arai S, Akashi K. Clinical features and outcomes of patients with primary myelofibrosis in Japan: report of a 17-year nationwide survey by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of Japan. Int J Hematol 105: 59-69, 2017.

●Komatsu N, Kirito K, Shimoda K, Ishikawa T, Ohishi K, Ohyashiki K, Takahashi N, Okada H, Amagasaki T, Yonezu T, Akashi K. Assessing the safety and efficacy of ruxolitinib in a multicenter, open-label study in Japanese patients with myelofibrosis. Int J Hematol 105 :309-317, 2017.

●Tochigi T, Aoki T, Kikushige Y, Kamimura T, Ito Y, Shima T, Yamauchi T, Mori Y, Yoshimoto G, Kamezaki K, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Akashi K, Miyamoto T. Mobilization of human immature hematopoietic progenitors through combinatory use of bortezomib and immunomodulatory drugs. Int J Hematol 105:423-432, 2017.

2． 学会発表

●赤司浩一：「ヒト白血病幹細胞研究の進歩」第51回日本血液学会春季北海道地方会、2016年4月9日、札幌医科大学 講堂、札幌

●Koichi Akashi：「A TIM-3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of hu- man myeloid leukemia stem cells and leukemic progression」THE 41st 1NAITO CONFERENCE、2016年7月6日、CHATERAISE Gateaux Kingdom、札幌

●赤司浩一：「ヒト白血病幹細胞研究の進歩」第20回日本がん分子標的治療学会学術集会、2016年5月31日、別府国際コンベンションセンター B-CON PLAZA、別府

●赤司浩一：「ヒト白血病幹細胞研究の進歩」第26回日本サイトメトリー学会学術集会、2016年7月23日、福岡（九州大学医学部百年講堂）

●Koichi Akashi：「TIM-3 and Its Ligand, Galectin-9, Constitute an Autocrine Loop Universally Critical for Development of Human Myeloid Leukemia Stem Cells」JCA-AACR Special Joint Conference、2016 年 7 月 14 日、Tokyo Bay Maihama Hotel Club Resort、東京

●赤司浩一：「TIM-3/Galectin-9 axis is a potential therapeutic target for human myeloid leukemia stem cells」第14回日本臨床腫瘍学会学術集会、2016年7月29日、神戸展示場・神戸国際会議場、神戸

●赤司浩一：「幹細胞コンセプト導入による造血器腫瘍根治への挑戦」第17回日本検査血液学会学術集会、2016年8月6日、福岡、福岡国際会議場

●Koichi Akashi：「Targeting leukemic stem cells to cure AML patients」The 14th National Congress of Hematology、2016年10月28日、蘇州(Suzhou)、中国(China)

●赤司浩一：「ヒト骨髄性白血病に共通する悪性幹細胞の自己再生メカニズム』」The 47th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund、2016年1

1月8日、東京、パレスホテル

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

「該当なし」

2. 実用新案登録

「該当なし」

3.その他

「該当なし」

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

研究分担者：廣川　誠　（秋田大学大学院医学系研究科総合診療・検査診断学講座・教授）

研究要旨
2004 年度から本研究班が実施した全国調査により、特発性、胸腺腫関連および大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆、悪性リンパ腫関連赤芽球癆、そして ABO major 不適合同種造血幹細胞移植後赤芽球癆に対する治療の有効性と予後が明らかにされ、これらの研究成果をもとに病因別の赤芽球癆診療の参照ガイドが 2011 年度に作成された。これにより本邦における後天性慢性赤芽球癆の予後が改善されているかどうか、また難治例における鉄キレート療法の有効性を明らかにすることを目的として、日本血液学会との共同による前向き観察研究を計画した。全国から 181 例の後天性赤芽球癆症例について登録医による研究参加同意が得られている。現在、研究参加に対する患者同意の取得ならびに臨床調査票の回収を行っているところである。

A．研究目的

後天性慢性赤芽球癆は赤血球系前駆細胞の増殖・分化の障害による難治性貧血であり、平成 27 年 7 月に指定難病として認定された。後天性慢性赤芽球癆に対する至適治療の確立のため、前向きコホート研究のデザインのもとに、一次エンドポイントとして後天性慢性赤芽球癆の全生存、二次エンドポイントとして免疫抑制療法の奏効率、輸血依存症例の割合、輸血依存症例における鉄キレート療法の実施状況と予後を縦断的に調査する。

B．研究方法

１）研究デザイン：前向きコホート縦断的観察研究（cohort longitudinal observational study）

２）介入：なし

３）登録対象症例の抽出：2006～2015 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録および国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆症例の登録施設名、登録医師名、匿名化システム番号の提供を依頼。登録医に研究協力依頼し、承諾の得られた登録医に症例登録票を送付する。

４）調査項目：宿主因子、診断に関連する項目、治療奏効など。

５）フォローアップ：1 年に 1 回調査票を登録医に送付。

６）エンドポイント：一次エンドポイントは後天性慢性赤芽球癆の全生存、二次エンドポイントは免疫抑制療法の奏効率、輸血依存症例の割合、輸血依存症例における鉄キレート療法の実施状況と予後とする。

７）研究期間：最後に登録された症例の観察期間が 5 年を経過した時点で中間解析を行い、同じく 10 年を経過した時点で試験を終了する。

（倫理面への配慮）

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針平成 29 年 2 月 28 日一部改正」に則り、原

則登録対象者より研究参加への同意（以下 IC）を取得する（文書 IC、あるいは口頭 IC＋診療録に記録を残す）こととし、IC 取得困難な場合には匿名化情報の提供について機関の長の承諾を得ることとする。なお本研究計画の概要は特発性造血障害に関する調査研究班のホームページに公開し、UMIN-CTR に登録している（UMIN000024807）。

C．研究結果

本研究計画は平成 28 年 2 月に秋田大学研究倫理審査委員会および日本血液学会学術・統計調査委員会および倫理委員会で承認された。2006～2015 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録および国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆症例 554 例が抽出され、日本血液学会学術・統計調査委員会よりデータの提供を受けた。登録医に本研究への参加同意について問い合わせをし、181 例について同意を得た。現在、研究参加に対する患者同意の取得ならびに臨床調査票の回収を行っている。

D．考察

本事業により国内外で類を見ない規模の後天性慢性赤芽球癆のコホート研究が遂行されるものと期待される。

E．結論

最大 181 例の新たな後天性赤芽球癆症例について予後調査が可能となる。

F．研究発表

1． 論文発表

●廣川　誠．赤芽球癆．Annual Review2016　血液，高久史麿, 小澤敬也, 金倉　譲, 小島勢二, 矢冨　裕（編），中外医学社, 東京, 49-55.

●廣川　誠. 赤芽球癆. 血液科研修ノート，　永井良三（監）神田善伸（編），診断と治療社, 東京, 247-250.

●廣川　誠．赤芽球癆診療の進歩と今後の展望. 臨床血液 2016；57：110-116.

●廣川　誠．赤芽球癆の発症機序と診断の進めかた. Medical Practice 2016; 33: 1413-1417.

●Jiajia L, Guo Y-M, Onai N, Ohyag H, Hirokawa M, Takahashi N, Tagawa H, Ubukawa K, Kobayashi I, Tezuka H, Minamiya Y, Ohteki T, Sawada K. Cytosine-phosphorothionate-guanine oligodeoxynucleotides exacerbates hemophagocytosis by inducing tumor necrosis factor-alpha production in mice after bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 627-636.

●Aoki J, Kanamori H, Tanaka M, Yamasaki S, Fukuda T, Ogawa H, Iwato K, Ohashi, K, Okumura H, Onizuka M, Maesako Y, Teshima, T, Kobayashi N, Morishima Y, Hirokawa M, Atsuta Y, Yano S, Takami A. Impact of age on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in elderly patients with acute myeloid leukemia. Am J Hematol 2016 91: 302-307.

●Itonaga H, Iwanaga M, Aoki K, Aoki J, Ishiyama K, Ishikawa T, Sakura T, Fukuda T, Najima Y, Yujiri T, Mori T, Kurokawa M, Nawa Y, Uchida N, Morishita Y, Hashimoto H, Eto T, Hirokawa M, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Atsuta Y, Miyazaki Y. Impacts of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: A nationwide retrospective study. Leuk Res 2016; 41: 48-55.

●Arai Y, Kanda J, Nakasone H, Kondo T, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Kaida K, Iwato K, Eto T, Kanda Y, Nakamae H, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Hirokawa M, Atsuta Y, Murata M. GVHD working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Risk factors and prognosis of hepatic acute GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation.*Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 96-102.

●Yamashita T, Fujishima N, Miura M, Niioka T, Abumiya M, Shinohara Y, Ubukawa K, Nara M, Fujishima M, Kameoka Y, Tagawa H, Hirokawa M, Takahashi N. Effects of CYP3A5 polymorphism on the pharmacokinetics of a once-daily modified-release tacrolimus formulation and acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Chemother Pharmacol 2016; 78: 111-118.

2． 学会発表

● Hirokawa M. Recent updates in acquired pure red cell aplasia in the adults. Taiwan-Japan Hematology Forum HST-EHA Joint Symposium and Special Lecture, April 16-17, 2016, Taipei

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1．特許取得

該当なし

2．実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

骨髄異形成症候群の予後リスクに関する研究

研究分担者：宮崎　泰司　（長崎大学原爆後障害医療研究所・教授）

研究要旨
骨髄異形成症候群（MDS）は多様な疾患で、改訂国際予後スコア(IPSS-R)によって症例の予後予測が行われ、それに基づいた治療戦略が立てられる。しかし、初診時の予後リスクは時間の経過と共に変化する。IPSS-R による予後リスクの時間経過に検討したところ、高リスク群ほど時間経過によってリスクが大きく低下することが明らかとなった。また、本邦の MDS 診療に資するため、特発性造血障害に関する調査研究班の活動の一環として、最新の MDS に関する知見を集積した診療の参照ガイドを改訂した。

A．研究目的
骨髄異形成症候群（MDS）は高齢者に多く、疾患の多様性が極めて大きい。経過は症例によって異なり、単に病型のみで予後予測、治療戦略の策定を行うことは困難である。そのため病型とは別に予後予測スコアが作成されており、代表的なものとして MDS に対する改訂国際予後予測スコア(IPSS-R)がある。我が国の MDS 症例も登録されており、スコア作製に貢献している。
IPSS-R による予後の異なる 5 群は、しかし時間経過と共にそれぞれの持つリスクの重みが変化する。IPSS-R 症例を用いてそれぞれの予後群のリスクの時間経過を検討した。また、最新の MDS に関する知見を集積し、平成 26 年度版特発性造血障害診療の参照ガイドの中の、骨髄異形成症候群診療の参照ガイドを改訂した。

B．研究方法
IPSS-R 登録例を対象として時間経過と共に予後予測スコアの変化、中でも予後予測因子ハザードの時間変化を検討した。また、同症例を用いて他の予後予測スコアにおいても同様の解析を実施した。また、骨髄異形成症候群診療の参照ガイドを改訂するにあたり、数名で参照ガイドの内容を分担し、平成26年度改訂版の後に加わった知見をまとめつつ原稿を作成した。その後に作成メンバーで原稿を回覧、最後に査読担当者にも意見を求めてまとめた。

（倫理面への配慮）
国際比較検討に用いた国内症例のデータは長崎大学が取りまとめてIPSS-R作製に提供した。その内容は長崎大学データ、埼玉医科大学データ、特発性造血障害班データである。埼玉データと特発性造血障害班データは連結表の無い状態で長崎大学に提供された。長崎大学データは連結可能匿名化された後に連結表を除き、埼玉医科大学データ、特発性造血障害班データとともにIPSS-R作製に提供した。この研究は長崎大学の倫理委員会にて審査を受け、承認されている。IPSS-Rのデータ利用に当たってはIPSS-Rデータ利用委員会の許可を得た。解析のための原データはIPSS-Rデータ利用委員会が指定する統計解析担当者のみが取り扱う事が出来る。長崎大学は、IPSS-Rの原データは一切保持していない。今回の解析においても原データはIPSS-Rグループが指定する統計担当者（オランダ）のみが取り扱っており、倫理面の問題はないと判断する。
診療の参照ガイド改訂では、論文や学会発表など公知の情報を利用して実施しており、個人情報は記載しなかった。

C．研究結果

MDS の予後予測モデルでは IPSS-R, WPSS, LR-PSS, IPSS のいずれにおいても時間経過と共にリスクハザードが変化した。

高リスク群ほど変化は大きく、3 年半ほどで急激にハザードは低下した。低リスク群ほどハザードの変化は小さかった。その結果、診断から約 5 年になると高リスク、低リスク群共にハザードはほぼ同じになった。また、今回の解析によって IPSS-R スコアを用いて MDS 症例を 2 群に分けるとすれば、スコア 3.5 点による分割がもっとも妥当であることが示された。

診療の参照ガイド改訂においては、2016 年に発表された WHO 分類の改訂版までの新たな知見を組み込む形で作業がなされ、2017 年 4 月にインターネット上に公表された。

D．考察

MDS における治療選択では、予後予測スコアを用いた予後予測が極めて重要な指標となっている。しかし、診断時には大きなハザードの差を有するグループに分けられるこれらも予測スコアも、診断後の時間経過によってそのハザードが変化することは実臨床で治療選択を再考する際に重要な情報である。特に、こうした特徴が、程度の差はあれ多くの予後予測スコアで見られるというのは重要な点である。また、MDS の治療戦略は症例を高リスクと低リスクの 2 群に分けて考えられることが殆どであり、IPSS-R での 5 群分割はこうした治療選択には不便な点もあった。今回の検討から IPSS-R スコア 3.5 点をもって 2 群に分けられることが示され、更に有用なスコアになると思われる。

本邦の血液疾患臨床では、診療の参照ガイドは MDS 患者への対処に多用されており、今回の改訂後も利用されると思われる。ここ数年、MDS の領域ではゲノム変異解析、健常者における造血の解析、本邦での新たな治療薬導入、WHO 分類の改訂など、平成 26 年度版から様々な点で新知見が発表されている。平成 28 年度版では、これらの進展のあったところについて十分に改訂されており、診療部分のみならず疾患の理解においても MDS をとりあつかう臨床医に役立つことが期待される。

E．結論

MDS 予後予測では、いずれのスコアを用いても時間経過と共にハザードに変化が見られた。また、診療の参照ガイドを改訂した。

F．研究発表

1． 論文発表

- 市川幹、小澤敬也、川端浩、清井仁、黒川峰夫、小松則夫、高折晃史、千葉滋、通山薫、冨田章裕、南谷泰仁、原田浩徳、張替秀郎、松田晃、松村到、宮﨑泰司：特発性造血生涯疾患の診療の参照ガイド（平成 28 年度改訂版　編集:荒井俊也、黒川峰夫）骨髄異形成症候群. http://zoketsushogaihan.com/ 2017 年 4 月.
- Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Levis A, Luebbert M, Maciejewski J, Machherndl-Spandl S, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Sekeres MA, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D, Greenberg PL. : Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. Blood. 2016;128 (902-910)
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D. : Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. Blood. 2016;128 (2096-2097)

2． 学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1．特許取得

該当なし

2．実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性克服疾患研究事業）
分担研究報告書

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究

研究分担者　高折　晃史（京都大学大学院医学研究科　血液・腫瘍内科学講座　教授）
研究協力者　通山　薫（川崎医科大学　検査診断学　教授）
研究協力者　松田　晃（埼玉医科大学国際医療センター　造血器腫瘍科　教授）

研究要旨
本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes, MDS）の臨床像と治療成績の把握を目的とした前方視的症例登録・追跡調査研究と、これらの疾患の診断一致率の向上を目指したセントラルレビューからなる。平成 29 年 3 月までの通算登録症例数は 361 例で、このうち骨髄芽球が 5 %未満の症例については末梢血標本および骨髄標本のセントラルレビューを行った。また、登録された症例について毎年追跡調査を実施している。今回は、中央診断が FAB 分類での MDS の患者についての予後解析を行った。その結果、本邦においても改訂国際予後スコア化システム（IPSS-R）が予後予測に役に立つこと、IPSS-R における Intermediate-risk 群は、本邦においては High-risk 群よりも Low-risk 群と生存曲線が近いこと、芽球が 5 %未満の MDS では形態的異形成の見られる血球系統数が多いと予後が不良であること、欧米の報告と異なり環状鉄芽球の存在は生命予後をむしろ悪化させることなどが示された。今後さらなる症例の集積と追跡調査を行って、本データベースをさまざまな研究に活用し、その成果を広く公開していくことが重要と考えられる。

A．研究目的

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes, MDS）の臨床像と治療成績の把握、診断一致率の向上、ならびに本邦における標準的治療法の開発のための基礎資料の作成を目的としている。

B．研究方法

本研究参加施設において新規に診断された再不貧、MDS、ならびに診断困難な血球減少症患者を前方視的に登録し、追跡調査を行った。骨髄の芽球比率が 5%未満の症例については、骨髄・末梢血塗抹標本と病理組織標本のセントラルレビューを行った。登録時の臨床情報、セントラルレビューの結果、および、最大 10 年分の追跡情報は、データベース内に一元的に管理した。

（倫理面への配慮）
本研究の施行においては、疫学研究に関する倫理指針に基づき、各参加施設での倫理審査委員会での承認を受け、患者登録に際しての文書による同意を取得した。患者情報は連結可能匿名化を行った。

C．研究結果

（1）症例登録とセントラルレビュー
2016 年には 19 例の登録があり、累計で 361 例の登録数となった。セントラルレビュー後の中央診断の内訳は、再不貧 79 例、WHO 分類での MDS 208 例、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia, AML）12 例、MDS/骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasms, MPN）14 例などであった。診断時年齢中央値は、再不貧で 56.5 歳、FAB 分類での MDS (WHO 分類の MDS, MDS/MPN, 芽球 30%未満の AML）では 68 歳であった。このうち 15%は抗がん剤治療あるいは放射線治療後の二次性 MDS であった。男女比は、再不貧で 1 対 1、FAB 分類での MDS では 1.8 対 1 と男性に多かった。MDS の骨髄の染色体分析では、44 %が正常核型、19.5 %が複雑核型もしくは 7 番モノソミーを有する予後不良核型であった。

（2）MDS 患者の追跡調査
中央診断で FAB 分類での MDS とされた 236 例のうち、追跡不適格例（診断から 1 年以上を経て登録、あるいは追跡期間が 4 週間未満）を除いた 201 例について、追跡データを解析した。生存者の追跡期間の中央値は 30 か月で、追跡中に 78 例が亡くなっていた。死亡原因は、49 %が原疾患によるもの（白血化）で、次いで感染症が 27 %であった。出血は 5 %と少なかった。

カプランマイヤー法による MDS 患者の改訂国際予後スコア化システム（revised international prognostic scoring system, IPSS-R）別の生存解

析では、Very low-risk 群の予後は良好で、Low-risk 群と Intermediate-risk 群の生存曲線はほぼ重なり、Very high-risk 群では極めて予後不良であることが示された（図１）。

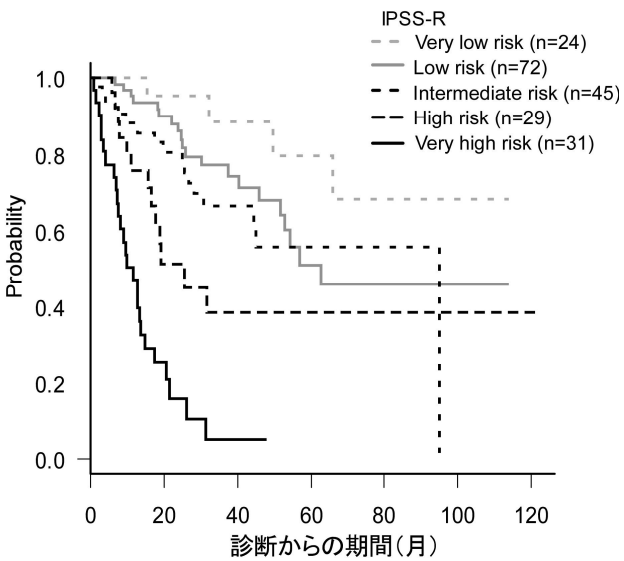


図1. IPSS−R別全生存率

芽球が 5 %未満の MDS における、形態的異形成のみられる血球系統数と、環状鉄芽球（ring sideroblasts, RS）の意義をカプランマイヤー法で解析した。その結果、単一血球系統の異形成を伴う MDS（MDS-SLD）に比べて多血球系異形成を伴う MDS（MDS-MLD）の予後は悪く、後者の中では RS を有するもの（MDS-RS-MLD）の予後がより不良であった（図２）。これは、MDS-RS-MLD には MDS-MLD に比べて予後不良の染色体異常を有する患者が多いためと考えられた。

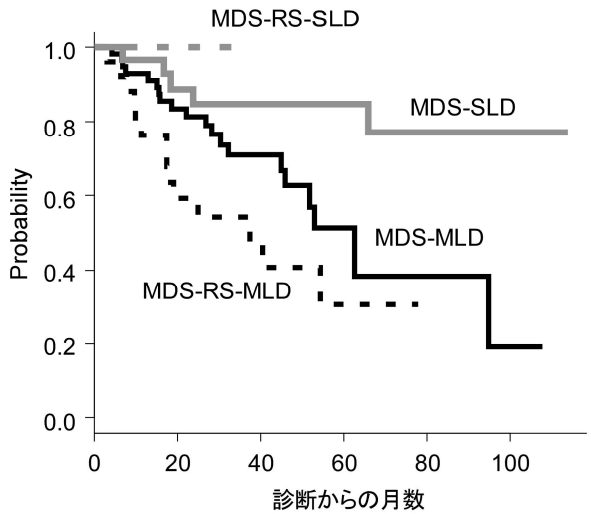


図2 芽球<5%のMDSの病型別の全生存率

D．考察

本邦における再不貧や MDS の診療実態を明らかにすることは、わが国における診療指針の作成において極めて重要である。今年度は、セントラルレビューにより診断が担保された MDS 患者のデータベースを活用して、IPSS および IPSS-R 別の予後解析と、予後予測群別の同種造血幹細胞移植実施率に関する解析を行い、論文化した（Kawabata h., et al. Int J Hematol, in press.）。この解析によると、IPSS-R の Intermediate-risk 群は、わが国においては高リスク MDS よりむしろ低リスク MDS として取り扱うのが妥当という結果であった。

芽球が 5 %未満の MDS における形態的異形成のみられる血球系統数と RS に関する解析では、予想に反して RS の存在が生命予後に負の影響を与える結果であった。この結果は、2016 年の米国血液学会の抄録として発表したが、過去の欧米からの報告と合致しないことからさらなる検証が必要と考えられる。

E．結論

今回の解析では、わが国の MDS 患者の予後を予測するうえで、IPSS-R の有用性が確認された。現在、本データベースには、旧研究を加えると 400 例を超える再不貧、MDS などの造血不全症患者の登録時データと、これらの追跡調査データが蓄積されている。セントラルレビューにより診断が担保されている貴重なデータベースである。今後、さらなる症例登録と追跡調査によって本邦における再不貧および MDS の特徴を分析し、これに基づいた診療指針を作成し公開していくことが重要と考えられる。

F．研究発表

1. 論文発表

● Sugino N, Kawahara M, Tatsumi G, Kanai A, Matsui H, Yamamoto R, Nagai Y, Fujii S, Shimazu Y, Hishizawa M, Inaba T, Andoh A, Suzuki T, Takaori-Kondo A: A novel LSD1 inhibitor NCD38 ameliorates MDS-related leukemia with complex karyotype by attenuating leukemia programs via activating super-enhancers. Leukemia 2017, in press.

● Sakamoto S, Kawabata H, Kanda J, Uchiyama T, Mizumoto C, Kitano T, Kondo T, Hishizawa M, Tomosugi N, Takaori-Kondo A: High pretransplant hepcidin levels are associated with poor overall survival and delayed platelet engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Med 2017;6 (120-128)

● Kawabata H, Tohyama K, Matsuda A,

Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Zaike Y, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nogawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Mitani K, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Takaori-Kondo A: Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry. Int J Hematol 2017, in press.

● Ishiyama K, Kitawaki T, Sugimoto N, Sozu T, Anzai N, Okada M, Nohgawa M, Hatanaka K, Arima N, Ishikawa T, Tabata S, Onaka T, Oka S, Nakabo Y, Amakawa R, Matsui M, Moriguchi T, Takaori-Kondo A, Kadowaki N: Principal component analysis uncovers cytomegalovirus-associated NK cell activation in Ph+ leukemia patients treated with dasatinib. Leukemia 2017;31 (203-212)

● Arai Y, Jo T, Matsui H, Kondo T, Takaori-Kondo A: Efficacy of antithymocyte globulin for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma 2017;58 (1840-1848)

● Otsuka Y, Kondo T, Nakamoto Y, Haga H, Takaori-Kondo A: 18F-FDG PET/CT and MRI findings in a case of granulocytic sarcoma of the breast. Int J Hematol 2016;103 (117-118)

● Katsurada T, Kawabata H, Kawabata D, Kawahara M, Nakabo Y, Takaori-Kondo A, Yoshida Y: A Japanese family with X-linked sideroblastic anemia affecting females and manifesting as macrocytic anemia. Int J Hematol 2016;103 (713-717)

● Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, Maeda T, Nagata Y, Kitanaka A, Mizuno S, Tanaka H, Chiba K, Ito S, Watatani Y, Kakiuchi N, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Itonaga H, Imaizumi Y, Totoki Y, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Masuda K, Minato N, Kashiwase K, Izutsu K, Takaori-Kondo A, Miyazaki Y, Takahashi S, Shibata T, Kawamoto H, Akatsuka Y, Shimoda K, Takeuchi K, Seya T, Miyano S, Ogawa S: Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. Nature 2016;534 (402-406)

● Ishii A, Kondo T, Oka T, Nakamoto Y, Takaori-Kondo A: Granulocytic sarcoma of the pancreas on 18F-FDG PET/CT: A case report. Medicine (Baltimore) 2016;95 (e5570)

● Hirabayashi S, Kondo T, Oka T, Akamatsu Y, Hishizawa M, Shibata T, Kitano T, Takaori-Kondo A: Successful treatment of severe acute gastrointestinal graft-versus-host disease complicated by cytomegalovirus gastroenteritis with intra-arterial steroid infusion. Ann Hematol 2016;95 (1373-1375).

● Arai Y, Kondo T, Yamazaki H, Takenaka K, Sugita J, Kobayashi T, Ozawa Y, Uchida N, Iwato K, Kobayashi N, Takahashi Y, Ishiyama K, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Mori T, Teshima T: Allogeneic unrelated bone marrow transplantation from older donors results in worse prognosis in recipients with aplastic anemia. Haematologica 2016;101 (644-652)

● Kobayashi S, Ueda Y, Nannya Y, Shibayama H, Tamura H, Ogata K, Akatsuka Y, Usuki K, Ito Y, Okada M, Suzuki T, Hata T, Matsuda A, Tohyama K, Kakumoto K, Koga D, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Prognostic significance of Wilms tumor mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. Cancer Biomarkers. 2016;17 (21-32)

● Kondo T, Tasaka T, Tomioka N, Sano F, Tokunaga H, Suemori S, Tsujioka T,Matsuhashi Y, Nakanishi H, Wada H, Tohyama K, Sugihara T. Low neutrophil alkaline phosphatase score is a new aspect of calreticulin-mutated myeloproliferative neoplasms. Springerplus. 2016;5 (e1146)

● Okamoto S, Tsujioka T, Suemori S, Kida J, Kondo T, Tohyama Y, Tohyama K. Withaferin A suppresses the growth of myelodysplasia and leukemia cell lines by inhibiting cell cycle progression. Cancer Sci. 2016;107 (1302-1314)

学会発表

● **青木一成, 近藤忠一, 竹田淳恵, 水谷知里, 平本展大, 安齋尚之, 野吾和宏, 小高泰一, 伊藤満, 橋本尚子, 石川隆之, 今田和典, 川端浩, 高折晃史, 脱メチル化薬時代における骨髄異形成症候群に対する同種移植の予後予測因子. 第38回日本造血細胞移植学会総会, 2016年3月3-5日,名古屋.**

● **武内傑, 近藤忠一, 北野俊行, 菱澤方勝, 川端浩, 山下浩平, 高折晃史. 当院における再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植の成績. 第38回日本造血細胞移植学会総会, 2016年3月3-5日, 名古屋.**

● **長畑洋佑, 近藤忠一, 北野俊行, 菱澤方勝, 山下浩平, 高折晃史. 同種造血幹細胞移植前の化学療法は正着率を向上させる. 第38回日本造血細胞移植学会総会, 2016年3月3-5日, 名古屋.**

● **家村知樹, 長畑洋佑, 平林茂樹, 和泉清隆, 酒巻太郎, 北野俊行, 菱澤方勝, 近藤忠一, 川端浩, 高折晃史. 汎血球減少が肝炎に先行した重症の肝炎関連再生不良性貧血に対して同種骨髄移植を行った1例. 第211回日本内科学会地方会, 2016年3月26日, 京都.**

● **城友泰, 近藤忠一, 北野俊行, 菱澤方勝, 山下浩平, 高折晃史. 同種造血幹細胞移植後長期生存**

者における慢性腎臓病の発症率とリスク因子. 第113回日本内科学会総会, 2016年4月15-17日, 東京.

● Chonabayashi K, Kawahara M, Watanabe A, Nakamura M, Nishizawa M, Takaori-Kondo A, Yamanaka S, Yoshida Y. IPS technology revealed the genetic and functional diversity present in a secondary AML patient. 59th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition. December 3-6, 2016. San Diego (Blood 2016 128:4312)

● Kawabata H, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shinbo K, Usuki K, Hangaishi A, Chiba C, Masaharu N, Arima N, Ishikawa T, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Takaori-Kondo A. Association of increased ring sideroblasts with inferior survival in patients with myelodysplastic syndrome with multi-lineage dysplasia. 59th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition. December 3-6, 2016. San Diego (Blood 2016 128:5530) abstract only.

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. **特許取得**

該当なし。

2. **実用新案登録**

該当なし。

3.**その他**

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討

研究分担者：岡本真一郎　（慶應義塾大学医学部血液内科　教授）

研究要旨

造血不全では 50 歳以上の患者に対する同種造血幹細胞移植の件数が着実に増加している。ここでは、限られた社会のリソースを有効に用い、移植後後期合併症なく社会復帰できる症例を選択する指標と、至適な時期に移植を施行する支援体制を構築することが求められている。この研究では、これらの課題について検討を加えた。

A．研究目的

様々な分子標的療法が開発・臨床応用され、多くの造血器腫瘍の治療成績は着実に向上している一方で、この研究班が担当する high-risk MDS、骨髄線維症などの骨髄性造血器腫瘍においては、現時点においても、根治あるいは QOL を保った生存期間を比較的長期に渡って維持する新規治療はなく、現時点においても同種造血幹細胞移植が最も有効かつ唯一の治療として盛んに施行されている。しかし、ここ 10 年間、その移植成績、特に高齢者における移植成績に有意な改善は認められていない。

高齢化が急速に進む我が国においては、これらの疾患に対する同種造血幹細胞移植において、単に移植後の生存率の向上を目指すのではなく、治療の毒性、治療のコスト、治療後後期合併症、社会全体のリソースの有効活用を考慮して、生活の質を保った社会復帰を目指した移植を施行することが極めて重要となる。その為には、移植前処置、移植後の支持療法を改善するだけでなく、移植に用いる造血幹細胞の供給体制、高齢者の移植適応、そして移植施行までの治療の最適化を図る必要がある。

本研究では、これらの点についての現状と最適化について検討を行った。

B．研究方法

骨髄不全に対する同種造血幹細胞移植の動向について、日本骨髄バンクおよび日本造血細胞移植データセンターの資料を用いて検討した。

骨髄異形成症候群に対する移植達成率の評価に関しては、後方視的コホート研究を関東造血細胞移植検討会(KSGCT)との共同研究として進め、移植前治療の最適化についての検討を行った。

多様化する造血幹細胞ソースに関しては、日本造血移植学会の WGs の臨床研究に参画するとともに、今後の日本骨髄バンク(JMDP)に求められる至適当ドナープールサイズについて、他の造血幹細胞ソースとの比較、ドナーコーディネート期間の短縮の可能性、非血縁者からの末梢血幹細胞採取の導入を視野に入れて検討を加えた。

C．研究結果

高齢者に対する同種造血幹細胞移植の件数は着実に増加していた。高齢者と定義される 65 歳以上の移植件数は 2004 年の 3.2%から 2014 年の 9.9%、50 歳以上の移植件数も 34.6%から 46.4%に着実に増加していた。50 歳以上の症例に限った検討では、この高齢者に対する移植件数増加には主に骨

髄系腫瘍に対する移植の増加が関与していることが示された。この内の約 70%が MDS に対する移植であった。　一方で、日本骨髄バンクのドナー登録件数は着実に増加している一方で、移植達成率は 2010 年頃よりほとんど増加していない。この傾向は骨髄バンクドナーだけでなく臍帯血移植においても認められている。また、現時点においては HLA 不一致血縁者（haplo）移植の件数の増加は、現時点では明らかではなかった。また、

日本骨髄バンクの資料では、移植患者だけではなく、ドナー年齢の高齢化も着実に進行していることが示されており、2004 年にはドナー年齢の中央値が 30 歳であったのが、2013 年には 41 歳となっていることが確認された。

MDS の移植前治療の最適化に関する後方視的研究では、2007 年から 2012 年に成人進行期 MDS124 例を対象として後方視的検討を行った。その結果、急性骨髄性白血病と同様の化学療法あるいは azacytidine による治療を受けた群と、支持療法のみを受けた群との間で、移植後の生存率及び移植目の治療を決定して時点からの生存率に有意な差は認められなかった。移植に到達しなかった症例が除外されている解析なので、現在、この結果を前方視的臨床試験において確認している。

移植によって生活の質を保った良好な予後期待できる患者の選択に関しては、すべての造血幹細胞ソースの移植症例 248 例を用いた HCT-CI スコアの前向き validation を施行したが全生存率はスコア 5 以上とそれ以外の 2 群に分けられるが、スコア 5 未満での層別化は出来なかった。一方、多変量解析においてはスコア 5 以上のみが有意な因子として同定され、非再発死亡率に関してはこのスコアの有用性は明らかではなく、全生存率と非再発死亡率の両者においてＰＳと移植細胞ソースが有意な因子として同定された。これを受けて、JSHCT の WG と連携し、Co-morbidities、年齢、疾患リスク、移植細胞ソース、そして年齢をすべて組み込んだ骨髄不全における移植後予後予測スコアリングの作成を開始した。

ドナープールの最適化に関しては、臍帯血移植件数の増加、今後の人口動態、海外および国内での骨髄、末梢血採取件数と骨髄採取件数の比率、そして今後の donor coordination 期間の短縮率から、中長期的な至適ドナープールサイズの検討を開始した。JMDP のドナーに関するデータの解析からは、高齢ドナーでは、医学的理由によって採取まで至らない割合が有意に高い事、高齢のドナーを用いた移植後生存率は若年ドナーを用いた移植と比較して有意に低い事が明らかとなり、現時点では、約年ドナーリクルートと retention が最重要課題と考えられた。

D．考察

造血幹細胞ソースの多様化が進む中でている実際の移植まで(特に非血縁者間骨髄/末梢血幹細胞移植の場合)の期間短縮に関しては、既に「移植に関する造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」の枠組みの中で進められている。この中ではデータセンターを充実されることに加えて、donor search/coordination の one point access が検討されてきた。このシステムを効率よく利用することにより、実際に移植のドナーサーチを開始した時点時から実際の移植までの期間に、どのようなことが起こっているのかを明らかにすることが可能となる。しかし、日本造血幹細胞移植学会のデータベースには診断から移植までの治療を含めた治療経過の詳細なデータはなく、この点に関しては、前向きの observational study を行うことによって、個々の症例での造血幹細胞ソースの緊急性を明らかにするとともに、幹細胞提供までの至適な治療法を明らかにする必要があり、前向き観察研究によって実態が明らかにされるとともに、今後の効率化を図る基礎データを提供することが期待される。

移植後の良好な予後を期待できる骨髄性腫瘍患者の選択は、社会全体のリソースの有効利用とい

う視点から、既に急速に高齢化が進んでいる我が国では早急に検討すべき課題である。そのスコアリングシステムの構築は現在進行中であるが、将来的には、結果に記載した因子に加えて、老年学的評価、Caregiver の有無、栄養状態などの因子を検討する必要がある。また、現時点では haplo 移植を組み込んだ解析は行われていない。高齢・少子化が進む現状において、haplo 移植と臍帯血移植の比較は、今後の幹細胞の選択にとって必要な検討であると考える。

E．結論

高齢化社会における骨髄性腫瘍・骨髄不全に対する至適な同種造血細胞移植とそれを支える医療体制について検討を加え、現状、移植の最適化に関する研究結果、そして現在進行中の解析について報告した。

F．研究発表

1． 論文発表

2． 学会発表

該当なし

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1．特許取得

該当なし

2．実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

先天性造血不全症候群の研究

研究分担者：中畑龍俊　（京都大学 iPS 細胞研究所・特定拠点教授）
真部　淳　(聖路加国際病院小児科)

研究要旨

小児血液・がん学会が 2009 年から行ってきた小児 MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された 1500 例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから再生不良性貧血・RCC・先天性骨髄不全と診断されたのは 823 例（55%)、進行期 MDS または AML と診断されたものは 132 例（9%)、JMML が大部分を占める骨髄増殖性疾患は 160 例（11%)、その他の貧血は 119 例（8%)、血小板減少は 82 例（5%)、好中球減少は 44 例（3%)、その他が 140 例（9%）であった。いまだに診断困難な症例も数多く存在することから、今後、網羅的な診断システムを確立し、予後追跡を行って検証する必要があると思われる。

本研究ではさらに、病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進し、その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2014 年 12 月に診療ガイドとして公表した。本年度は新たな知見を加えて内容を更新した。診療ガイドが全国の医療機関で使用されることにより、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

A．研究目的

小児の MDS は、頻度は低く診断は難しく予後は不良な症候群である。2009 年に開始された小児血液・がん学会の再生不良性貧血・MDS 委員会による中央診断を用いた前方視的登録により、1500 例を超える小児例が把握された。本研究では病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進する。その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、診療ガイドとして公表し、全国の医療機関で使用可能とすることにより、我が国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

B．研究方法

小児血液・がん学会が 2009 年から行ってきた小児 MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された 1500 例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから遺伝性骨髄不全症候群と診断された小児例について検討を行った。

2014 年に公開された診療ガイドについて、新たな知見を加えて内容を更新した。

（倫理面への配慮）

① ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。
② 調査フィールドとなる各施設における倫理委員会で承認を得て実施する。
③ 患者および家族に対して面談・介入開始時に統一した説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、調査を行う目的、介入・面談の内容、協力者に起こりうる利益・不利益につ

いて、未成年者の場合には年齢に応じた説明をする。

④ 協力によって得られたデータは、個人情報保護を厳重に行い、研究目的以外には利用しないことを文書による同意を得て実施する。

C．研究結果

小児血液・がん学会が 2009 年から行ってきた小児 MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された 1500 例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから再生不良性貧血・RCC・先天性骨髄不全と診断されたのは 823 例（55%）、進行期 MDS または AML と診断されたものは 132 例（9%）、JMML が大部分を占める骨髄増殖性疾患は 160 例（11%）、その他の貧血は 119 例（8%）、血小板減少は 82 例（5%）、好中球減少は 44 例（3%）、その他が 140 例（9%）であった。

2014 年に公開された診療ガイドについて、新たな知見を加えて内容を更新した。

Fanconi 貧血については 1988～2011 年に日本小児血液学会に登録された造血障害性疾患 1841 例中 111 例（6.0%）を占め、男女差は認めなかった。現在まで下記のように DNA の修復に働く 21 の Fanconi 貧血責任遺伝子が報告されている：*FANCA*、*FANCB*、*FANCC*、*FANCD1 (BRCA2)*、*FANCD2*、*FANCE*、*FANCF*、*FANCG*、*FANCI*、*FANCJ (BRIP1)*、*FANCL*、*FANCM*、*FANCN (PALB2)*、*FANCO (RAD51C)*、*FANCP (SLX4)*、*FANCQ (XPF)*、 *FANCR(RAD51)*、*FANCS (BRCA1)*、*FANCT (UBE2T)*、*FANCU(XRCC2)*、*FANCV(REV7)*。

CDA (congenital dyserythropoietic anemia) については新たに４つの論文が発表された。造血亢進により髄外腫瘤を形成する例や頭蓋骨の板間層が拡大し頭痛を来した例が報告された (Pérez-Jacoiste Asín MA, Ruiz Robles G. Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):787.)。Type II CDA に対する移植成功例の報告（Unal S, et al. Pediatr Transplant. 2014 Jun;18(4):E130-133)。I 型の家系にて *C15ORF41* 遺伝子変異が認められた(Babbs C, et al. Haematologica. 2013; 98:1387-7)。IV 型の原因遺伝子とされる *KLF1* が、赤芽球造血に関わる　様々な遺伝子発現を調節する重要な転写因子であることが明らかになった(Magor GW, et al. Blood. 2015;125:2405-17)。I 型と II 型の臨床像についてのまとめが発表された(Bianchi P, et al. Br J Haematol. 2016;175:696-704)。

D．考察

2009 年に開始された小児の造血不全および MDS の中央診断は着実に症例数の蓄積が進んでおり、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見と合わせ、特徴が明らかになってきた。

本研究ではさらに、病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進し、その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2014 年 12 月に診療ガイドとして公表した。本年度は新たな知見を加えて内容を更新した。診療ガイドが全国の医療機関で使用されることにより、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

E．結論

小児の骨髄不全および MDS は、頻度は低く、診断は難しく、また予後不良な疾患群である。全国の患者を対象とした病理中央診断ならびに遺伝子検索を含む詳細な解析により、多くの患者で的確な診断が行われるようになってきた。その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2014 年 12 月に診療ガイドとして公表しており、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

F．研究発表

1．論文発表

●Nodomi S, Umeda K, Saida S, Kinehara T, Hamabata T, Daifu T, Kato I, Hiramatsu H, Watanabe KI, Kuwahara Y, Iehara T, Adachi S, Konishi E, Nakahata T, Hosoi H, Heike T.: CD146 is a novel marker for highly tumorigenic cells and a potential therapeutic target in malignant rhabdoid tumor. Oncogene.35, 5317-5327, 2016 Oct 6.

doi: 10.1038/onc.2016.72.
●Sugimine Y, Niwa A, Matsubara H, Kobayashi K, Tabata Y, Heike T, Nakahata T, Saito MK.: A portable platform for stepwise hematopoiesis from human pluripotent stem cells within PET-reinforced collagen sponges. Int J Hematol. 2016 Dec;104(6):647-660. Epub 2016 Sep 6. Doi:10.1007/s12185-016-2088-x.
●Mao B., Huang S., Lu X., Sun W., Zhou Y., Pan X., Yu J., Lai M., Chen B., Zhou Q., Mao S., Bian G., Zhou J., Nakahata T., Ma F.: Early development of definitive erythroblasts from human pluripotent stem cells defined by expression of glycophorin A/CD235a, CD34, and CD36. Stem Cell Reports, 2016 Nov 8;7(5):869-883. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.09.002. Epub 2016 Oct 6.
●Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK.: Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection. Arthritis Rheumatol. 2017 Feb;69(2):447-459. doi: 10.1002/art.39960.
●Morita, M., Nishinaka, Y., Kato, I., Saida, S., Hiramatsu, H., Kamikubo, Y., Heike, T., Nakahata, T., Adachi, S.: Dasatinib induces autophagy in mice with Bcr-Abl-positive leukemia. Int J Hematol. 2017 Mar. 105;3: 335-340. Doi: 10.1007/s12185-016-2137-5
●Ohta R., Niwa A., Taniguchi Y., Suzuki NM, Toga J., Yagi E., Saiki N., Nishinaka-Arai Y., Okada C., Watanabe A., Nakahata T., Sekiguchi K., Saito MK.: Laminin-guided highly efficient endothelial commitment from human pluripotent stem cells. Scientific Reports. 2016 Nov 2; 6: 35680. doi: 10.1038/srep35680.
● Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S: Clinical utility of next-generation sequencing for bone marrow failure syndrome. Genet Med, in press
● Elmahdi,S, Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Muramatsu H, Narita A, Nishio N, Ismael O, Kawashima N, Okuno Y, Xu Y, Wang X, Takahashi Y, Ito M, Kojima S: A cytokine-based diagnostic program in pediatric aplastic anemia and hypocellular refractory cytopenia of childhood. Pediatr Blood Cancer 63:652-658, 2016
●**中畑龍俊、北村幸彦、神戸直智：鼎談「肥満細胞の研究を通じて」. 皮膚アレルギーフロンテイア**14(2):34-42,7月,2016.

2. 学会発表

● **中畑龍俊：特別講演：iPS 細胞の小児難治性疾患への応用. 岡山県小児科医会総会・講演会 2016.4.10, 岡山コンベンションセンター**

● **中畑龍俊：特別講演：臍帯血中の造血幹細胞発見秘話と最近の iPS 細胞研究. 第 4 回臍帯血による再生医療研究会学術集会 2016.7.24, 大阪国際会議場**

● **中畑龍俊：特別講演：iPS 細胞を用いた今後の医療. 平成 28 年度秋季群馬医学会 2016.12.10, 群馬メディカルセンター2 階大ホール（群馬県医師会・群馬県共催）**

● **中畑龍俊：記念講演：iPS 細胞研究の現状について. 骨髄バンク設立 25 周年記念全国大会～２万人のありがとう～ 2016.9.17, 慶応義塾大学日吉キャンパス内協生館 藤原洋記念ホール**

● **中畑龍俊：iPS 細胞技術を用いた難病の病態解析と創薬.〔セッション「難病・希少疾患研究からの創薬」における講演及びパネリスト〕第 13 回 DIA 日本年会 2016 年 11 月 13 日 東京ビックサイト**

● Saiki N., Oshima K., Hirayama A., Soga T., Tomita M., Nakahata T., Saito M.K.: Multi-omics analysis for elucidating the potential role of intracellular bioenergetics and gene expression network on controlling the fate of hemmatopoitic progenitors using patient-specific iPS cells (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (23) Moscone West (San Francisco)

●Niwa A., Saito M.K., Nakahata T.: PSC-derived hematopoietic system to elucidate the cooperation between gene alterations and original cell lineages in leukemogenesis (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (24) Moscone West (San Francisco)

● Nishinaka-Arai Y., Niwa A., Osawa M., Nakahata T., Saito M.K.; Establishment of compound screening system for treatment of Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (24) Moscone West (San Francisco)

● Kato I., Nishinaka-Arai Y., Nakamura M., Akarca A.U., Niwa A., Ozawa H., Yoshida K., Mori M., Wang D., Ueno H., Shiozawa Y., Shiraishi Y., Miyano S., Gupta R., Umeda K., Watanabe K., Koh K., Adachi S., Heike T., Saito M.K., Sanada M., Ogawa S., Marafioti T.,

Watanabe A., Nakahata T., Enver T.: -VEGFA- a new therapeutic target in CNS leukemia (Oral) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (5) San Diego Convention Center (San Diego)

● Suenobu S., Usami I., Imamura T., Kawasaki H., Yumura-Yagi K., Nishimura S., Kaneda M., Takahashi Y., Hasegawa D., Suzuki N., Hashii Y., Deguchi T., Saito A., Kato K., Kosaka Y., Endo M., Iguchi A., Oda M., Hori H., Sato A., Nakahata T., Kudoh T., Hara J., Horibe K.: Continuous cytarabine plus dexamethasone in Consolidation Phase to Patients with Childhood ALL: Result from Japan Association of Childhood Leukemia Study - JACLS ALL02 Protocol – (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (4) San Diego Convention Center (San Diego)

● Hasegawa D., Imamura T., Yagi K., Takahashi Y., Usami I., Suenobu S., Nishimura S., Suzuki N., Hashii Y., Deguchi T., Saito A.M., Kato K., Kosaka Y., Komada Y., Iguchi A., Kawasaki H., Hori H., Sato A., Kudo T., Nakahata T.., Oda M., Hara J., Horibe K.: Risk-Adjusted Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia Can Optimize the Indication of Stem Cell Transplantation and Cranial Irradiation: Result from Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS) Protocol ALL-02 (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (5) San Diego Convention Center (San Diego)

● Takahashi Y., Imamura T., Usami I., Yumura-Yagi K., Suenobu S., Hasegawa D., Nishimura S., Suzuki N., Hashii Y., Deguchi T., Saito A.M., Komada Y., Kosaka Y., Kato K., Kobayashi R., Kawasaki H., Hori H., Sato A., Kudo T., Nakahata T., Oda M., Hara J., Horibe K.: The Outcome of Low-Risk Childhood B-Cell Precursor ALL Treated with the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-02 Trial (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

● NiwaA., Saito M.K., Nakahata T.: PSC-Derived Hematopoietic System to Elucidate the Cooperation Between Gene Alterations and Cell Lineages in Leukemogenesis (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

● Haruyama M., Yamaichi K., Niwa A., Saito M.K., Nakahata T.: Hepatoma-Derived Growth Factor is a Novel Factor to Promote the Proliferation of Hematopoietic Stem Cells (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

● Matsubara H., Niwa A., Nakahata T., Saito M.K.: Induction of Natural Killer Cells from Human Pluripotent Stem Cells Under Chemically Defined Condition (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

● Nishinaka-Arai Y., Niwa A., Osawa M., Nakahata T., Saito M.K.: Compound screening for recovering the erythroid commitment of TAM-iPS cells (Oral) 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2016/10/13-15 (14) **パシフィコ横浜 (横浜)**

● Niwa A., Saito M.K., Nakahata T.: The cooperation between gene alterations and cell lineages in leukemogenesis (Oral) 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2016/10/13-15 (14) **パシフィコ横浜 (横浜)**

● Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S: Comparison of Clinical Outcomes between Pediatric Aplastic Anemia and Refractory Cytopenia of Childhood. 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1．特許取得

該当なし

2．実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

課題名 特発性造血障害の治療決断に関するデータの二次利用解析系の構築

研究分担者：神田　善伸　（自治医科大学内科学講座血液学部門・総合医学第 1 講座・教授）

研究要旨
重症再生不良性貧血の初期治療の決断のために必要となる情報として、免疫抑制療法における早期死亡の解析をメタアナリシスの手法を用いて行う。平成 27～28 年度は実際にメタアナリシスを実施し、ウサギ ATG(サイモグロブリン)はウマ ATG(リンフォグロブリン、ATGAM)と比較して早期死亡リスクが高いということを国際専門誌に発表した。今後は免疫抑制療法と造血幹細胞移植の成績と比較する臨床決断分析を計画する。

A．研究目的

重症再生不良性貧血の初期治療の決断のために必要となる情報として、免疫抑制療法における早期死亡の解析をメタアナリシスの手法を用いて行う。さらに免疫抑制療法と造血幹細胞移植の成績と比較する臨床決断分析を計画する。これらの研究成果を元にして、再生不良性貧血患者の移植適応について再考し、ガイドラインに反映させる。

B．研究方法

平成 27～28 年度に、免疫抑制療法としてウサギ ATG(サイモグロブリン)とウマ ATG(リンフォグロブリン、ATGAM)を比較するメタアナリシスを実施した。研究計画に沿って対象となる臨床研究の検索を行い、抽出された研究について綿密な調査に基づき、メタアナリシスに含めるべき研究の取捨選択を行った。最終的に研究対象とした過去の研究について、主要評価項目を治療開始 3 ヶ月以内の早期死亡率、二次評価項目を治療開始 6 ヶ月の奏効率として統計学的に統合し、さらに感度分析を行った。

（倫理面への配慮）
連結不可能匿名化された既存資料を用いる研究である。

C．研究結果

13 件の臨床研究の結果がメタアナリシスの対象となった。早期死亡のオッズ比(OR)は 1.38(95%CI 0.69-2.76、P=0.36)で有意差は見られなかったが、有意な異質性が検出された。感度分析の結果、古い年代のウマ ATG と新しい年代のウサギ ATG を比較した一つの臨床研究を除外したところ、ウサギ ATG 群で有意に早期死亡が多いということが示された(OR 2.01; 95% CI 1.12-3.63; P=0.020)。また、6 ヶ月後の奏効率はウサギ ATG 群が有意に劣っていた(OR 0.59; 95% CI 0.39-0.89; P=0.012)。以上の結果から、重症再生不良性貧血に対する初期治療としてはウサギ ATG よりもウマ ATG のほうが好ましいということが示された。本研究成果を平成 28 年度の国際専門誌に発表した。

D．考察

現状において日本国内ではウマ ATG を使用することができない。今後、国内で使用できるようにするための方策が必要である。既にウマ ATG 製剤である ATGAM について 1990 年代に国内治験が完了しており、当該薬について「医療上の必要性の高

い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出した。

E．結論

再生不良性貧血についての今後の診療、研究に役立つ重要な知見が得られた。

F．研究発表

1． 論文発表

● Kako S, Kanda Y, et al. Meta-analysis and meta-regression analysis to compare the outcomes of chemotherapy for T- and B- lineage acute lymphoblastic leukemia (ALL): The use of dexamethasone, L-aspar aginase, and/or methotrexate may improve the outcome of T-lineage ALL. Annals of Hematology 2016;95:87-92

● Kanda Y, et al. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation 2016;51:103-109

● Kako S, Kanda Y, et al. The bridge tr eatment selection at the decision of transp lantation did not affect the outcomes in p atients with advanced myelodysplastic syn dromes. Hematological Oncology (in press)

● Hayakawa J, Kanda Y, et al. Meta-ana lysis of treatment with rabbit and horse a ntithymocyte globulin for aplastic anemia. International Journal of Hematology 201 7; 105:578-586

2． 学会発表

該当無し

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1．特許取得

該当なし

2．実用新案登録

該当なし

3．

該当なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

重症再生不良性貧血の罹患率の推計―臨床調査個人票の解析―

研究分担者：太田晶子　（埼玉医科大学医学部社会医学・准教授）
研究協力者：島田直樹　（国際医療福祉大学基礎医学研究センター・教授）

研究要旨

再生不良性貧血の頻度について、受給者数（患者数つまり有病数）は厚生労働統計の衛生行政報告例から得られるが、この資料からは罹患数（例えば１年間に新たに罹患する者の数）は把握できない。本研究の目的は、臨床調査個人票（個人票）を利用し、我が国の再生不良性貧血の罹患数（罹患率）の推計を試みること、特に重症度を分けて検討し、重症再生不良性貧血の罹患率を明らかにすることである。

資料として、2016 年 8 月現在電子入力済みの、2004～2013 年度の再生不良性貧血臨床調査個人票を利用した。2004～2013 年の各年の罹患数の推計は、個人票の発病年の情報を用い、2004～2013 年度の各登録年について発病（罹患）年別新規受給者数を求め、これを登録年の入力率で割り戻した値を（その登録年に登録された）発病年別罹患数とした。発病（罹患）年別新規受給者数を 2004～2013 年度の全ての登録年度について合計したものをその年の罹患数とした。

我が国の再生不良性貧血の 2004～2013 年の 10 年間の罹患数は 105,35、罹患率は 8.3（/100 万人年）と推計された。重症・最重症（stage4-5）のみに限定した罹患数は 4,829、罹患率は 3.8（/100 万人年）と推計された。

A．研究目的

患者数の把握とその疫学特性の把握は疾病対策の基本である。再生不良性貧血の頻度については、受給者数（患者数つまり有病数）は厚生労働統計の衛生行政報告例から得られるが、この資料からは罹患数（例えば１年間に新たに罹患する者の数）は把握できない。

再生不良性貧血は、厚生労働省の特定疾患治療研究事業として医療受給対象疾患に指定されてきた。2015 年からは、難病対策の制度変更に伴い、難病法に基づく指定難病として医療費助成対象となっている。これまでの特定疾患治療研究事業は、患者の医療費の自己負担分を公費で補助し、受療を促進することで多くの患者情報を得て病因解明や治療法開発などの調査研究を推進しようとするものである。特定疾患治療研究事業において、臨床調査個人票（個人票）は全ての医療受給申請で提出され、これにより患者（医療受給者）の基本的臨床情報を得ることができる。厚生労働省の難病患者認定適正化事業において、個人票の内容は、都道府県（あるいは保健所）によって、WISH（厚生労働省行政情報総合システム）に導入されている特定疾患調査解析システムに電子入力され、オンラインで厚生労働省へデータが届く仕組みになっている。2003 年度以来、本格的に電子入力されるようになり、その利用が可能となっている。

本研究の目的は、臨床調査個人票（個人票）を利用し、我が国の再生不良性貧血の罹患数（罹患率）の推計を試みること、特に重症度を分けて検討し、重症再生不良性貧血の罹患率を明らかにすることである。さらに、その罹患率推計の方法について評価・検討する。

B．研究方法

資料として、2016 年 8 月現在電子入力済みの、2004～2013 年度の再生不良性貧血臨床調査個人票を利用した。個人票は厚生労働省に文書で利用申請し、使用許可を得た。

同じ年度に新規、更新両方が入力されていた例については、新規のみ採用した。その他、同一症例が重複して入力されていた場合は 1 件のみを採用して解析した。

個人票は必ずしもすべてが電子入力されているのではなく、その割合、入力率を確認することが必要である。そのための分母、受給者の全数を厚生労働統計である衛生行政報告例 1)、2)から得た。入力率は電子入力された個人票件数／公表された受給者数として求めた。

罹患率の推計方法：2004～2013 年の各年の罹患数の推計は、個人票の発病年の情報を用い、2004～2013 年度の各登録年について発病（罹患）年別新規受給者数を求め、これを登録年の入力率で割り戻した値を（その登録年に登録された）発病年別罹患数とした。発病（罹患）年別新規受給者数を 2004～2013 年度の全ての登録年度について合計したものをその年の罹患数とした

なお、罹患率の分母として、2005 年と 2010 年は国勢調査人口の、その他の年は推計人口の総人口（10 月 1 日現在）を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱に基づき実施した。利用したデータには、個人名、住所など個人を同定できるものは含まれていない。

C．研究結果

1．再生不良性貧血の個人票入力率

2004 年度から 2013 年度の再生不良性貧血個人票の入力件数、入力率（2016 年 8 月現在）を表 1 に示した。

2004～2013 年度の各年の再生不良性貧血全受給者数は約 9,000～11,000、各年度の個人票電子入力件数は、約 4,500～8,400 となっている。各年度の入力率は約 50%～88%であり、2009 年度は 88%と最も高かった。都道府県別入力率の格差は大きく、ほぼ 100%の入力をしている県もあれば全く入力していない県もある。また同じ都道府県でも年によって、入力したりしなかったりする。

2．再生不良性貧血の罹患率の推計

表 2 に各新規登録年度について、発病（罹患）年別新規受給者数を示した。発病（罹患）年別新規受給者数を、2004 年度～2013 年度の全ての登録年について合計し各年の罹患者数を得た。ただし、ここで、各登録年度の発病（罹患）年別新規受給者数は、各登録年度の入力率で割り戻したものとしている。2004～2013 年の 10 年間の罹患数は 10,535、年間罹患数約 900～1,200 と推計された。罹患率は 8.3（/100 万人年）と推計された。表 3 に重症・最重症（stage4-5）のみに限定した発病（罹患）年別新規受給者数を示した。重症・最重症（stage4-5）のみに限定した 10 年間の罹患数は 4,829、罹患率は 3.8（/100 万人年）と推計された。

表 4 に全体の 2004～2013 年における性別罹患率を、表 5 に重症・最重症（stage4-5）のみに限定した性別罹患率を示した。全体の罹患率は男 7.6（/100 万人年）、女 8.9（/100 万人年）、罹患率性比（女/男）は 1.17 であった(表 4)。重症・最重症（stage4-5）のみに限定した罹患率は、男 6.5（/100 万人年）、女 4.0（/100 万人年）、罹患率性比（女/男）は 1.15 であった(表 5)。

図 1 に全体の 2004～2013 年における年齢別、性別罹患率を、図 2 に重症・最重症（stage4-5）のみに限定した年齢別、性別罹患率を示した。全体

および重症・最重症ともに、罹患率は、10～20 歳代と 70～80 歳代でピークが認められ、高齢のピークの方が高かった。

D．考察

臨床調査個人票を用いて、我が国の重症再生不良性貧血の罹患率を推計した。我が国の再生不良性貧血の 2004～2013 年の 10 年間の罹患数は 10,535、罹患率は 8.3（/100 万人年）と推計された。重症・最重症（stage4-5）のみに限定した罹患数は 4,829、罹患率は 3.8（/100 万人年）と推計された。

本研究で得られた罹患率を諸外国の頻度と比較評価するにあたり、まず診断基準の違いを考慮する必要がある。我が国では、平成 22（2012）年度に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」によって改訂提案された診断基準が難病（特定疾患）の認定に用いられてきており３）、これを参考表に示す。国際的にはヘモグロビン＜10 g/dL、好中球＜1,500/μL、血小板＜5 万/μL の 3 項目のうち二つ以上を満たし、骨髄が低形成の場合にのみ再生不良性貧血と診断されている。国際的な基準と異なるのは、血小板＜10 万/μL(国際的には 5 万/μL)の部分である。また、諸外国では、日本の重症度分類の stage 4、stage 5 だけを再生不良性貧血として取扱い、stage 3 より重症度の低い例は、MDS（myelodysplastic syndromes）として扱われる傾向にあるといわれている。

欧米諸国の罹患率は The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS)によると、2～3(/100 万人年)と報告されている４)，５)。上記 IAAAS の一環として同じ方法論で調査したタイの罹患率は 3.9～5.0(/100 万人年)と報告されており６)、アジアの罹患率は欧米諸国に比べ 2-3 倍高いことが知られている。本研究で得た重症・最重症に限って観察した罹患率は、欧米諸国に比べて高いが、アジアの調査結果と同程度であった。

これまでの諸外国の罹患率の報告の多くは、患者数が 50～300 程度の比較的小さな集団から得られた値である。一方、本研究の罹患率は、全国規模のデータベースに基づく大きな患者数（約 7,000：2004 年～2013 年度）から得られた有用性の高い知見と考える。本研究で得られた各年の罹患数は、（もちろん受給申請しない患者は数えられていないが）少なくとも、各年に新規発症して登録された患者数の推計にはなっているものと考える。

本研究の罹患率評価、頻度比較において考慮しなくてはならないのは、まずはその診断基準であるが、そのほか、我が国の保健医療制度・政策の特徴が挙げられる。我が国の保険医療システムへのアクセスの良さ、受給者制度が存在することやその制度の普及などがあり、これらは、罹患率が高めになる要因と考えられる。また臨床調査個人票データを用いたことによる問題点や考慮すべきことを以下に示す。１）診断の正確性の問題がある。例えば、患者の利益のために、診断が多少曖昧でも受給させようという臨床家の判断が紛れ込む余地がある。県は専門医による認定審査を行っているが、これがどこまで厳格であるかという問題もあるかもしれない。２）個人票の記載内容が正確でなければ、認定審査も確実にはできず、そこから得られる発病年などの情報も正確性が下がる。３）患者であっても受給しなければその者は個人票データベース（受給者データ）からは漏れている。例えば、収入が充分で医療費補助のメリットがないと考える者、他の保健福祉制度を利用するため受給しない患者はある程度いると考えられる。例えば、小児は市町村が医療費助成をしているので受給者データからは漏れやすい。また生活保護を受けている者は、その医療扶助を受けた方が有利で受給者登録されにくい。本研究における若年者の罹患率は過小評価である可能性がある。このようなデータ特性を考慮した上で、本研究で

得られた罹患率を解釈していくべきと考える。

E．結論

我が国の再生不良性貧血の 2004～2013 年の 10 年間の罹患数は 10,535、罹患率は 8.3（/100 万人年）と推計された。重症・最重症（stage4-5）のみに限定した罹患数は 4,829、罹患率は 3.8（/100 万人年）と推計された。本研究で得た罹患率は、重症・最重症に限っても、欧米諸国に比べて高いが、アジアの罹患率と同程度であった。

文献

1) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：保健・衛生行政業務報告(衛生行政報告例)（平成 17、18、19、20 年度）.

2) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：衛生行政報告例（平成 21、22、23、24、25、26 年度）.

3)「難治性貧血の診療ガイド」編集委員会　編. 難治性貧血の診療ガイド－特発性造血障害の病態・診断・治療の最新動向. 東京. 南江堂. 2011：p11.

4) Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM, Anderson T, Issaragrisil S, Wiholm BE, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. Eur J Haematol Suppl. 1996;60:23-30.

5) Montané E, Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Puig R, García N, et al.; Catalan Group for Study of Agranulocytosis and Aplastic Anemia. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. Haematologica. 2008;93:518-23.

6) Issaragrisil S, Leaverton PE, Chansung K, Thamprasit T, Porapakham Y, Vannasaeng S, et al. Regional patterns in the incidence of aplastic anemia in Thailand. The Aplastic Anemia Study Group. Am J Hematol. 1999;61:64-8.

F．研究発表

1． 論文発表

なし

2． 学会発表

●仁科基子、太田晶子、永井正規. 再生不良性貧血の記述疫学. 第 75 回日本公衆衛生学会総会、2016.10.大阪.

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1．特許取得

該当なし

2．実用新案登録

該当なし

3．その他

該当なし

表1. 臨床調査個人票入力率　再生不良性貧血（2016年8月現在）

年度	入力件数 ①	特定疾患医療受給者数証所持者数* ②	入力率 ①／②	登録者証所持者数* ③	②+③
2004	6,162	9,173	0.672	1,336	10,509
2005	5,835	8,997	0.649	1,825	10,822
2006	5,081	9,010	0.564	2,149	11,159
2007	4,558	9,162	0.497	2,515	11,677
2008	6,565	9,301	0.706	2,714	12,015
2009	8,363	9,479	0.882	2,914	12,393
2010	7,211	9,417	0.766	2,952	12,369
2011	8,146	10,148	0.803	3,200	13,348
2012	7,661	10,287	0.745	3,217	13,504
2013	5,462	10,428	0.524	3,581	14,009

*各年度の衛生行政業務報告例による
注：2010年度は東日本大震災の影響により、宮城県及び福島県が含まれていない。

表2　再生不良性貧血、2004～2013年度の新規登録（受給）年度における発病年別新規受給者数

発病年 \ 受給年度	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	合計
2004	628	122	27	20	18	10	10	11	8	2	857
2005	92	780	112	38	34	16	18	14	9	10	1123
2006	.	77	741	111	43	26	13	6	9	12	1038
2007	.	.	60	783	113	36	21	24	12	12	1061
2008	.	.	.	105	795	95	51	20	13	13	1092
2009	.	.	.	.	71	676	127	46	17	13	950
2010	.	.	.	.	.	58	919	140	39	27	1182
2011	.	.	.	.	.	.	61	938	142	21	1162
2012	.	.	.	.	.	.	.	52	983	126	1161
2013	.	.	.	.	.	.	.	.	51	859	910
合計											10535

表3　再生不良性貧血、2004～2013年度の新規登録（受給）年度における発病年別新規受給者数(stage4とstage5のみ)

発病年 \ 受給年度	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	合計
2004	311	23	7	6	1	2	.	1	1	.	354
2005	65	405	20	10	10	2	4	5	1	.	523
2006	.	48	362	28	11	.	.	.	.	.	449
2007	.	.	37	416	27	9	3	1	.	4	497
2008	.	.	.	70	414	33	12	.	.	4	532
2009	.	.	.	.	48	332	29	7	4	.	421
2010	.	.	.	.	.	36	458	29	5	6	534
2011	.	.	.	.	.	.	39	477	28	4	548
2012	.	.	.	.	.	.	.	29	483	36	548
2013	.	.	.	.	.	.	.	.	24	399	423
合計											4829

表4　再生不良性貧血の罹患率、性別、2004～2013年

	推計罹患数				推計罹患率(/100万人年)			
罹患年	総数	男	女	性比(女/男)	総数	男	女	性比(女/男)
2004	857	419	438	1.05	6.7	6.7	6.7	1.00
2005	1123	495	628	1.27	8.8	7.9	9.6	1.21
2006	1038	464	574	1.24	8.1	7.4	8.8	1.18
2007	1061	433	628	1.45	8.3	6.9	9.6	1.38
2008	1092	513	579	1.13	8.6	8.2	8.8	1.07
2009	950	436	514	1.18	7.5	7.0	7.9	1.12
2010	1182	537	645	1.20	9.2	8.6	9.8	1.14
2011	1162	495	668	1.35	9.1	8.0	10.2	1.28
2012	1161	536	625	1.17	9.1	8.6	9.5	1.10
2013	910	388	522	1.35	7.1	6.3	8.0	1.27
合計	10535	4714	5820	1.23	8.3	7.6	8.9	1.17

表5　再生不良性貧血の罹患率(Stage4とStage5のみ)、性別、2004～2013年

	推計罹患数				推計罹患率(/100万人年)			
罹患年	総数	男	女	性比(女/男)	総数	男	女	性比(女/男)
2004	354	179	174	0.97	2.8	2.9	2.7	0.93
2005	523	239	284	1.19	4.1	3.8	4.3	1.13
2006	449	213	236	1.11	3.5	3.4	3.6	1.06
2007	497	181	316	1.75	3.9	2.9	4.8	1.66
2008	532	221	311	1.41	4.2	3.6	4.8	1.34
2009	421	193	228	1.18	3.3	3.1	3.5	1.12
2010	534	258	276	1.07	4.2	4.1	4.2	1.01
2011	548	247	301	1.22	4.3	4.0	4.6	1.15
2012	548	273	275	1.01	4.3	4.4	4.2	0.95
2013	423	182	241	1.32	3.3	2.9	3.7	1.25
合計	4829	2187	2642	1.21	3.8	3.5	4.0	1.15

図１．再生不良性貧血の罹患率、年齢別、性別、2004～2013 年

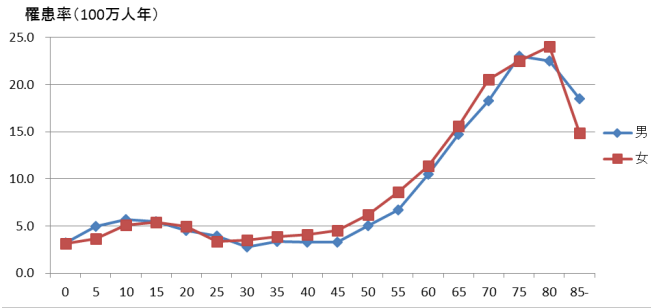
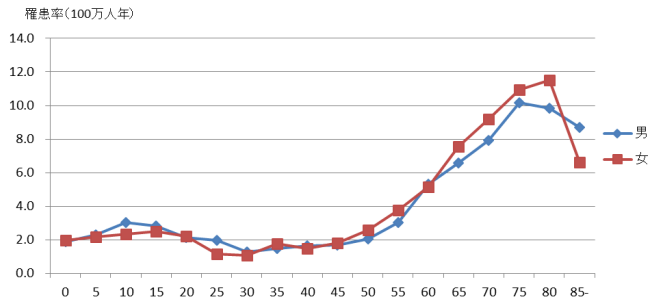


図 2．再生不良性貧血の罹患率(stage4 と stage5 のみ)、年齢別、性別、2004～2013 年



厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
研究協力者成果報告

重症の再生不良性貧血患者の特性

研究協力者：島田直樹　（国際医療福祉大学基礎医学研究センター・教授）
研究分担者：太田晶子　（埼玉医科大学医学部社会医学・准教授）

研究要旨

指定難病では、重症度分類で軽症と判断された場合は医療費助成の対象外となることから、重症の再生不良性貧血患者として、2013 年の Stage4 以上の患者を対象として、臨床調査個人票を用いて特性を検討した。重症患者に限らない既存の研究と比較して、性比は大差なかったが、年齢は 10～20 歳代のピークを認めず、70 歳代を中心とする高齢のピークのみ認められた。要介護認定は大きな差を認めなかったが、生活状況、日常生活は重症患者に限定したためと考えられる差異が認められた。病型は、特発型の割合が高く、特殊型の割合が低かったが、この理由については更なる検討が必要である。今後は、軽症患者との比較など、更なる詳細な検討を進めていきたい。

A．研究目的

再生不良性貧血は、1972 年から難病として医療費助成の対象となってきた。難病の医療費助成の支給認定申請には、診断書（臨床個人調査票）を都道府県に提出する必要があり、その内容は都道府県によって WISH（厚生労働省行政情報総合システム）に導入されている特定疾患調査解析システムに電子入力され、オンラインで厚生労働省へデータが届く仕組みとなっていた。2003 年から本格的に電子入力されるようになり、その利用が可能となった。

2015 年からは「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づく指定難病として、引き続き医療費助成の対象となっている。指定難病では、重症度分類で軽症と判断された場合は医療費助成の対象外となった。但し、一定の医療費負担が継続している場合は、重症度分類で軽症と判断されても医療費助成の対象となる。

このような背景を考慮して、本研究では、重症の再生不良性貧血患者について、臨床調査個人票を用いて特性を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

表 1 に 2003 年から 2014 年までの再生不良性貧血の臨床調査個人票の入力数および入力率、当該年の医療受給者証所持者数、登録者証所持者数を示す。

指定難病制度への移行の影響で近年の入力率は低下しているが、本研究では最新のデータとして 2013 年の臨床調査個人票データを使用した。

重症の目安として、Stage4 以上の患者を対象として、特性を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要項に則って実

施した。利用したデータには、個人名、住所、受療医療機関など個人を同定できる項目は含まれていない。

C．研究結果

１．新規申請患者

2013 年の重症患者は 274 名（Stage4：177 名、Stage5：97 名）であった。

男性 122 名（平均年齢 57.0±22.8 歳、中央値 65 歳、1～93 歳）、女性 152 名（平均年齢 64.4±21.3 歳、中央値 71 歳、3～95 歳）であった。図 1 に男女別の年齢分布を示す。

発病年齢の平均は男性 54.2±24.3 歳（中央値 63 歳、1～93 歳）、女性 64.2±21.3 歳（中央値 71 歳、3～95 歳）であった。図 2 に男女別の発病年齢分布を示す。

身体障害者手帳を所持しているのは 254 名中 11 名（4.3%）、介護認定は 249 名中要支援 8 名（3.2%）、要介護 10 名（4.0%）であった。表 2 に生活状況、表 3 に日常生活、表 4 に受診状況を示す。

家族歴があるのは 274 名中 12 名（4.4%）であった。病型は 274 名中特発型 255 名（93.1%）、二次性 7 名（2.6%）、特殊型 10 名（3.6%）であり、特殊型の内訳は肝炎後 4 名、再生不良性貧血－PNH 症候群 5 名であった。

表 5 に治療状況（複数選択）を示す。7 割以上が免疫抑制療法、6 割以上が成分輸血を受けていた。

２．更新申請患者

2013 年の重症患者は 447 名（Stage4：338 名、Stage5：109 名）であった。

男性 208 名（平均年齢 57.2±20.6 歳、中央値 63.5 歳、0～87 歳）、女性 239 名（平均年齢 59.3±20.5 歳、中央値 64 歳、5～93 歳）であった。図 3 に男女別の年齢分布を示す。

発病年齢の平均は男性 53.0±22.9 歳（中央値 63 歳、0～86 歳）、女性 51.4±25.3 歳（中央値 59 歳、1～90 歳）であった。図 4 に男女別の発病年齢分布を示す。

身体障害者手帳を所持しているのは 415 名中 22 名（5.3%）、介護認定は 416 名中要支援 12 名（2.9%）、要介護 30 名（7.2%）であった。表 6 に生活状況、表 7 に日常生活、表 8 に受診状況を示す。

病型は 447 名中特発型 415 名（92.8%）、二次性 7 名（1.6%）、特殊型 18 名（4.0%）であり、特殊型の内訳は肝炎後 4 名、再生不良性貧血－PNH 症候群 9 名、Fanconi 貧血 1 名、その他 3 名であった。

表 9 に治療状況（複数選択）を示す。6 割以上が免疫抑制療法、6 割弱が成分輸血、3 割弱がアンドロゲン療法を受けていた。

病像の移行があったのは 402 名中 17 名（4.2%）で、その内訳は PNH 3 名、MDS 10 名、急性白血病 3 名、その他 1 名であった。

D．考察

改訂中の再生不良性貧血診療の参照ガイド [1]によれば、罹患率の性比は（女／男）は 1.16 であり、男女とも 10～20 歳代と 70～80 歳代でピークが認められ、高齢のピークの方が大きかった。

本研究結果の性比は新規申請患者 1.25、更新申請患者 1.15 と上記と大差なかった。一方、年齢分布は、更新申請患者における女性の発病年齢（図 4）を除いて 10～20 歳代のピークを認めず、70 歳代を中心とする高齢のピークのみ認められた（図 1、図 2、図 3）。平成 26 年度の研究 [2]において、Stage5 の再生不良性貧血患者のうち、新規登録から 1 年後に Stage1 まで改善した者は、Stage5 のまま改善しなかった者に比較して有意に年齢が若かったことが明らかになっている。従って、Stage4 以上の重症患者を対象とした本研究で、10～20 歳代のピークが認められなかったことは妥当であると考えられる。

2003 年の臨床調査個人票の解析 [3]では身体障害

者手帳を所持しているのは 7%弱であり、介護認定は要介護が 5%強、要支援が 3%強であった。本研究でも大きな差は認めなかった。

生活状況について、2003 年の臨床調査個人票の解析[3]では就労・就学 34.5%、家事労働 31.9%、在宅療養 23.5%、入院 7.5%、入所 1.2%、その他 1.3%であった。本研究では、新規では入院の割合が高く就労、就学、家事労働、在宅療養の割合が低かった（表 2）。また更新では在宅療養、入院の割合が高く、就労、就学、家事労働の割合が低かった（表 6）。これは、重症患者に限定した影響によると考えられる。

日常生活について、2003 年の臨床調査個人票の解析[3]では正常 55.5%、やや不自由 34.7%、部分介助 8.0%、全面介助 1.8%であった。本研究では、新規、更新ともに正常の割合が低く、やや不自由、部分介助、全面介助の割合が高かった（表 3、表 7）。これも、重症患者に限定した影響によると考えられる。

受診状況について、新規では 6 割以上が主に入院であったが（表 4）、更新では 7 割が主に通院であった（表 8）。これは、近年の補充療法を含めた治療技術の進歩により再生不良性貧血患者の生命予後が改善している点を反映していると考えられる。

病型について、2003 年の臨床調査個人票の解析[3]では特発性 90.7%、二次性 1.6%、特殊型 7.7%であった。本研究では新規、更新ともに特発型の割合が高く、特殊型の割合が低かったが、この理由については更なる検討が必要である。

治療状況について、新規、更新ともに免疫抑制療法の割合が最も高く、次いで成分輸血であった（表 5、表 9）。これについても、更なる検討が必要と考えられる。

E．結論

重症の再生不良性貧血患者として、2013 年の Stage4 以上の患者を対象として、臨床調査個人票を用いて特性を検討した。今後は、軽症患者との比較など、更なる詳細な検討を進めていきたい。

F．研究発表

1．　論文発表

該当なし

2．　学会発表

●島田直樹，太田晶子，中尾眞二，荒井俊也．重症再生不良性貧血患者の 2 年後の改善に関連する要因．第 81 回日本民族衛生学会総会，2016 年 11 月 27 日，東京

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1．特許取得

該当なし

2．実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

H．参考文献

1) 5．疫学．再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループ．再生不良性貧血診療の参照ガイド　2016年改訂．

2) 島田直樹，太田晶子．重症再生不良性貧血患者の改善に関連する要因．厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業　特発性造血障害に関する調査研究（研究代表者：黒川峰夫）　平成26年度　総括・分担研究報告書．2015(3):130-134.

3) 杉田稔，島田直樹．疫学．小澤敬也（編集）．最新医学別冊　新しい診断と治療のABC　72（血液8）　再生不良性貧血．大阪：最新医学社，2011(12):23-30.

表1 再生不良性貧血の臨床調査個人票の入力状況など

	臨床調査個人票				医療受給者証	登録者証	
	新規	更新	合計	入力率	所持者数	所持者数	総患者数
2003	448	6,508	6,956	71.9%	9,680	823	10,503
2004	719	5,443	6,162	67.2%	9,173	1,336	10,509
2005	852	4,983	5,835	64.9%	8,997	1,825	10,822
2006	667	4,414	5,081	56.4%	9,010	2,149	11,159
2007	669	3,889	4,558	49.7%	9,162	2,568	11,730
2008	915	5,650	6,565	70.6%	9,301	2,714	12,015
2009	1,028	7,335	8,363	88.2%	9,479	2,914	12,393
2010	1,108	6,103	7,211	76.6%	9,417	2,952	12,369
2011	1,207	6,939	8,146	80.3%	10,148	3,200	13,348
2012	1,097	6,564	7,661	74.5%	10,287	3,217	13,504
2013	686	4,776	5,462	52.4%	10,428	3,581	14,009
2014	157	1,024	1,181	10.6%	11,152	3,568	14,720

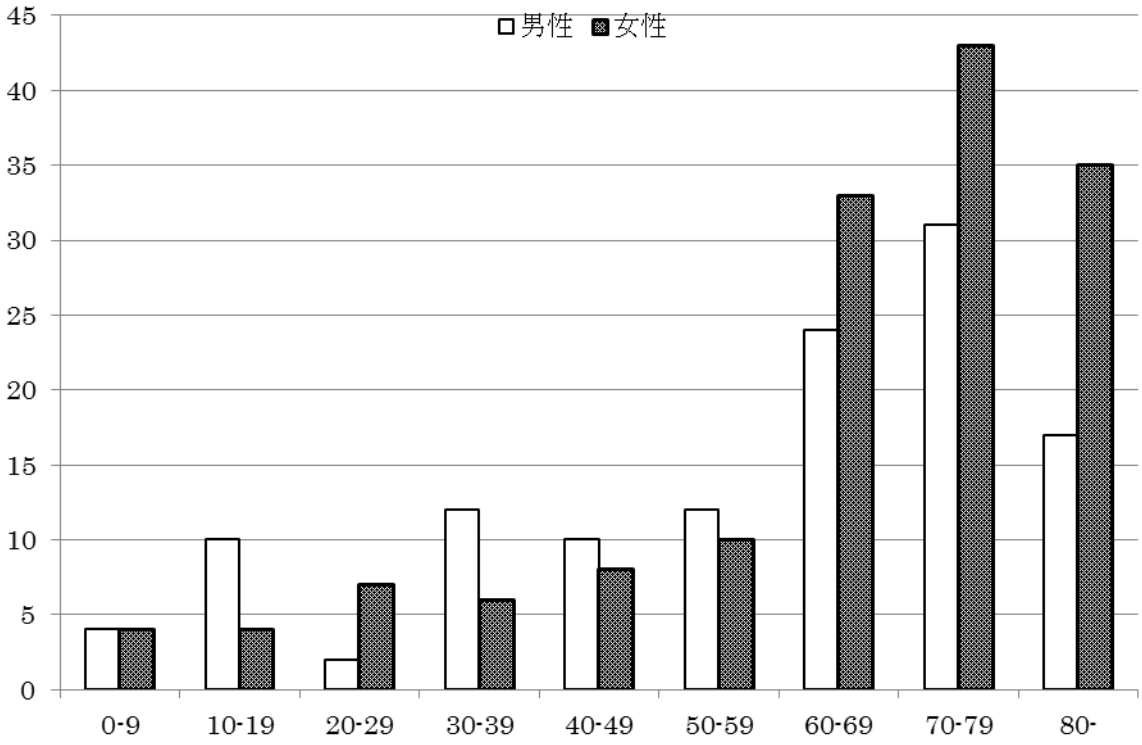


図 1　新規申請患者の男女別の年齢分布

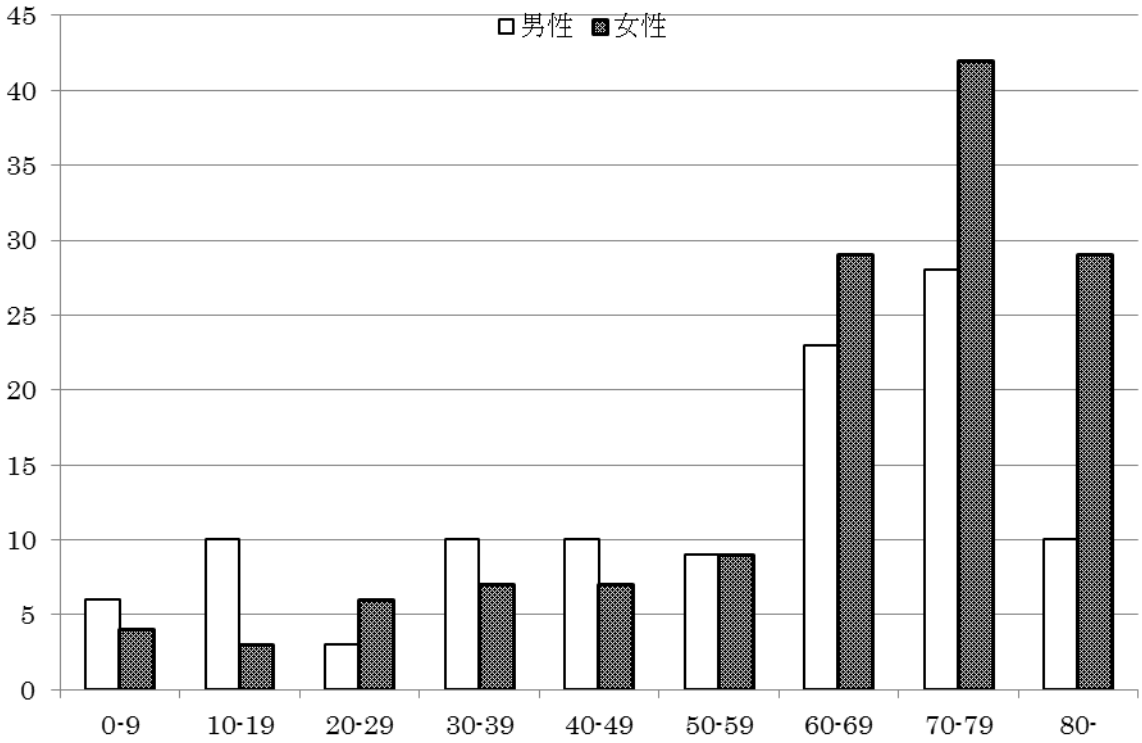


図 2　新規申請患者の男女別の発病年齢分布

表2　新規申請患者の生活状況

就労	就学	家事労働	在宅療養	入院	入所	その他
43	13	59	30	113	5	5
15.7%	4.7%	21.5%	10.9%	41.2%	1.8%	1.8%

表3　新規申請患者の日常生活

正常	やや不自由	部分介助	全面介助
109	113	30	10
41.6%	43.1%	11.5%	3.8%

無回答12名

表4　新規申請患者の受診状況

主に入院	入院と通院半々	主に通院	往診あり	入通院なし	その他
176	36	44	1	7	6
64.2%	13.1%	16.1%	0.4%	2.6%	2.2%

表5　新規申請患者の治療状況

無治療	アンドロゲン療法	免疫抑制療法	造血細胞移植	成分輸血	サイトカイン類	その他
10	45	195	17	169	75	11
3.6%	16.4%	71.2%	6.2%	61.7%	27.4%	4.0%

複数選択

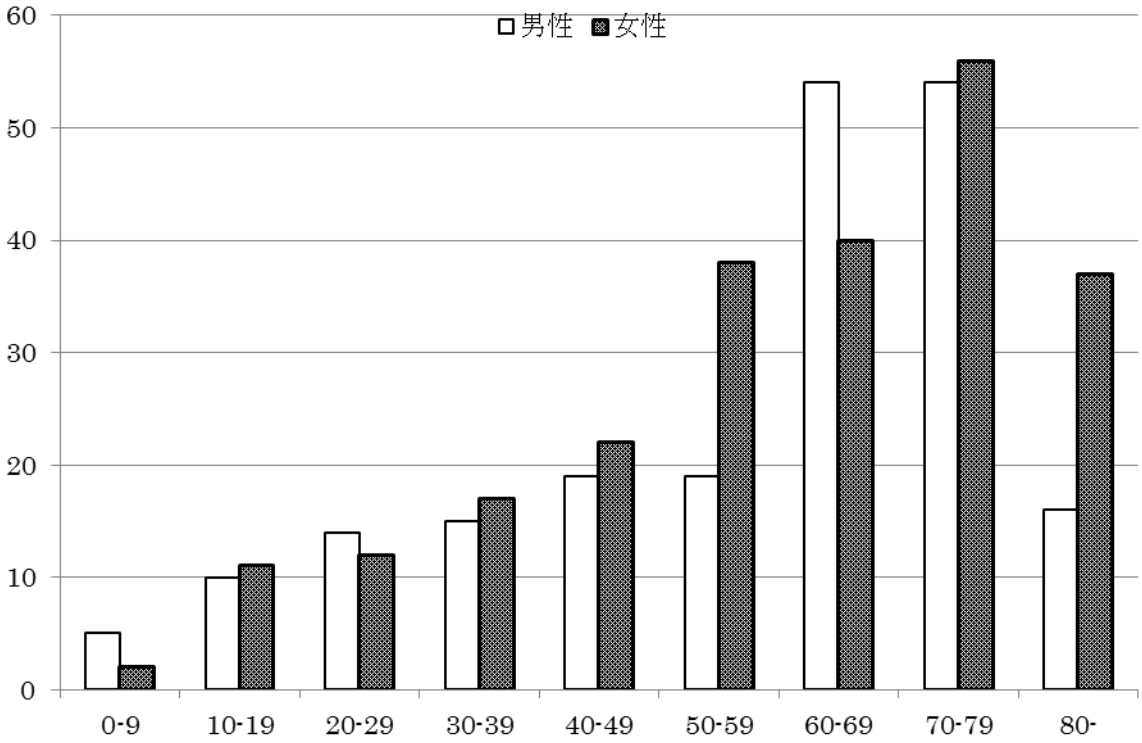


図 3　更新申請患者の男女別の年齢分布

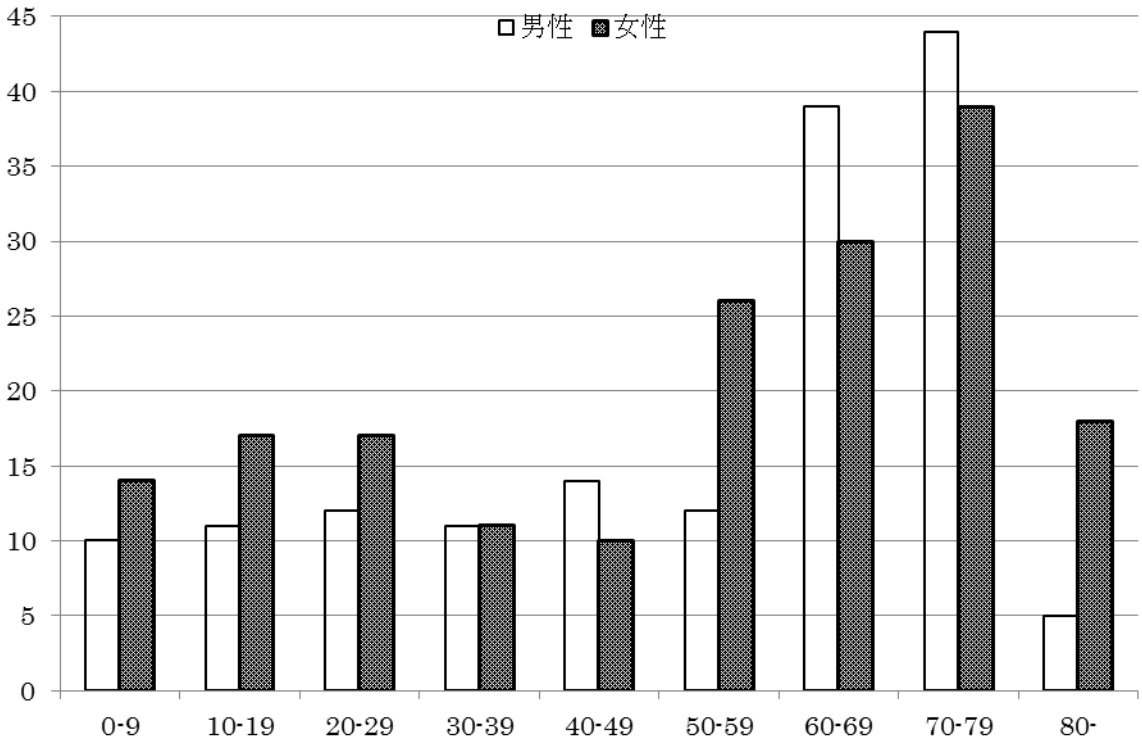


図 4　更新申請患者の男女別の発病年齢分布

表6　更新申請患者の生活状況

就労	就学	家事労働	在宅療養	入院	入所	その他
104	28	99	149	49	5	6
23.3%	6.3%	22.1%	33.3%	11.0%	1.1%	1.3%

表7　更新申請患者の日常生活

正常	やや不自由	部分介助	全面介助
159	206	59	12
36.5%	47.2%	13.5%	2.8%

無回答11名

表8　更新申請患者の受診状況

主に入院	入院と通院半々	主に通院	往診あり	入通院なし	その他
61	66	317	1	0	4
13.6%	14.8%	70.9%	0.2%	0.0%	0.9%

表9　更新申請患者の治療状況

無治療	アンドロゲン療法	免疫抑制療法	造血細胞移植	成分輸血	サイトカイン類	その他
17	132	280	38	255	75	52
3.8%	29.5%	62.6%	8.5%	57.0%	16.8%	11.6%

複数選択

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagai S.and Ozawa K.	New Japanese regulatory frameworks for clinical research and marketing authorization of gene therapy and cellular therapy products.	Curr Gene Ther			In press
Nagai S.and Ozawa K.	Comprehensive analysis of clinical development and regulatory submission promotion schemes for oncologic drugs as the Japanese national projects.	Invest New Drugs	34	777-91	2016
Ninomiya H, Obara N, Chiba S, Usuki K, Nishiwaki K, Matsumura I, Shichishima T, Okamoto S, Nishimura JI, Ohyashiki K, Nakao S, Ando K, Kanda Y, Kawaguchi T, Nakakuma H, Harada D, Akiyama H, Kinoshita T, Ozawa K, Omine M, and Kanakura Y.	Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan.	Int. J. Hematol.	104	548-58	2016

Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, Ozawa T, Nakagawa N, Imi T, Maruyama H, Katagiri T, Kishi H, Tajima A, Muraguchi A, Kashiwase K, and Nakao S	Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia.	Blood	129	2908-16	2017
Nakao S, and Ishiyama K	Hypomegakaryocytic thrombocytopenia and increased number of PNH-phenotype cells - an emerging subgroup of myelodysplastic syndrome showing frequent response to immunosuppression.	Br J Haematol			In press
Gargiulo L, Zaimoku Y, Scappini B, Maruyama H, Ohumi R, Luzzatto L, Nakao S, and Notaro R	Glycosylphosphatidylinositol-specific T cells, IFN-gamma-producing T cells, and pathogenesis of idiopathic aplastic anemia.	Blood	129	388-92	2017
Espinoza JL, Kotecha R, and Nakao S	Microbe-Induced Inflammatory Signals Triggering Acquired Bone Marrow Failure Syndromes.	Front Immunol.	8	186	2017

Elbadry MI, Espinoza JL, and Nakao S	Induced pluripotent stem cell technology: A window for studying the pathogenesis of acquired aplastic anemia and possible applications.	Exp Hematol.	49	9-18	2017
Tominaga R, Katagiri T, Kataoka K, Kataoka K, Wee RK, Maeda A, Gomyo H, Mizuno I, Murayama T, Ogawa S, and Nakao S	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria induced by the occurrence of BCR-ABL in a PIGA mutant hematopoietic progenitor cell.	Leukemia	30	1208-10	2016
Saito C, Ishiyama K, Yamazaki H, Zaimoku Y, and Nakao S	Hypomegakaryocytic thrombocytopenia (HMT): an immune-mediated bone marrow failure characterized by an increased number of PNH-phenotype cells and high plasma thrombopoietin levels.	Br J Haematol.	175	246-51	2016

Nakao S, and Gale RP	Are mild/moderate acquired idiopathic aplastic anaemia and low-risk myelodysplastic syndrome one or two diseases or both and how should it/they be treated?	Leukemia	30	2127-30	2016
Daitoku S, Takenaka K, Yamauchi T, Yurino A, Jinnouchi F, Nunomura T, Eto T, Kamimura T, Higuchi M, Harada N, Saito N, Miyamoto T, Iwasaki H, and Akashi K.	Calreticulin mutation does not contribute to disease progression in essential thrombocythemia by inhibiting phagocytosis.	Exp Hematol.	44	817-25	2016
Takenaka K, Shimoda K, Uchida N, Shimomura T, Nagafuji K, Kondo T, Shibayama H, Mori T, Usuki K, Azuma T, Tsutsumi Y, Tanaka J, Dairaku H, Matsuo K, Ozawa K, Kurokawa M, Arai S, and Akashi K.	Clinical features and outcomes of patients with primary myelofibrosis in Japan: report of a 17-year nationwide survey by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of Japan.	Int J Hematol.	105	59-69	2017

Kawabata H, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Zaike Y, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nogawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Mitani K, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, and Takaori-Kondo A	Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan	Int J Hematol.			In press

Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Levis A, Luebbert M, Maciejewski J, Machherndl-Spandl S, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Sekeres MA, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D, and Greenberg PL.	Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS.	Blood	128	902-10	2016

Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent	Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes.	Blood	128	2096-7	2016

Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S	Clinical utility of next-generation sequencing for bone marrow failure syndrome.	Genet Med.			In press
Elmahdi,S, Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Muramatsu H, Narita A, Nishio N, Ismael O, Kawashima N, Okuno Y, Xu Y, Wang X, Takahashi Y, Ito M, and Kojima S	A cytokine-based diagnostic program in pediatric aplastic anemia and hypocellular refractory cytopenia of childhood. Pediatr Blood	Cancer	63	652-8	2016

Kako S, Kanda Y, Kato J, Yamamoto W, Kato S, Onizuka M, Yokota A, Tatara R, Yokoyama H, Hagihara M, Usuki K, Gotoh M, Watanabe R, Kawai N, Saitoh T, Kanamori H, Takahashi S, and Okamoto S.	The bridge treatment selected at the decision for transplantation did not affect the outcomes in patients with MDS.	Hematol Oncol.			In press
Hayakawa J, Kanda J, Akahoshi Y, Harada N, Kameda K, Ugai T, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako-Saito K, Kimura SI, Kikuchi M, Yamazaki R, Kako S, and Kanda Y.	Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia.	Int J Hematol	105	578-86	2017

序　文

特発性造血障害疾患の「診療の参照ガイド」改訂版の作成

難治性疾患克服研究事業における「特発性造血障害に関する調査研究」班は、再生不良性貧血、溶血性貧血（自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症）、骨髄異形成症候群（不応性貧血）、骨髄線維症の4疾患を対象として、疫学、臨床病態、予後、治療の解明を目的とした班である。本研究班では、わが国を代表する多くの研究者が一堂に会して、長年にわたりさまざまな点から調査、討論、考察を尽くし、数多くの研究を積み重ねてきた。その到達点の一つと言うべきものが、この「診療の参照ガイド」である。

本ガイドの初版は、当時の研究代表者である小峰光博先生がまとめられ、平成16年度に上梓された。その後の班研究を継承された小澤敬也先生が、平成22年度改訂版として世に出された。さらに平成25年度にはマイナーアップデートを行い、オンラインで参照できるようにされた後、6年間の研究班内外の進歩と成果を十分に取り入れて作成したものが、本改訂版である。

本ガイドは、初版から、研究班内外の最新の研究成果を包摂しつつ、診療の参考となるような有用性を持つよう、大変よく工夫された内容になっている。その結果、多くの学術資料などに引用されるとともに、実地医家の方がいつでも手にとって参照できるものとして、とても親しまれてきた。本ガイドの改訂では、これまで同様、研究班内で疾患領域ごとにワーキンググループを作り、領域代表の方のリードのもと、多くの研究者の方が協働する形で行われた。平成27年度から研究代表者を荒井俊也先生に引き継ぎ、各領域の内容がまとめられた。6年間にわたる研究の進歩と知見の広がりは目を見張るものがあり、それらを反映して本改訂版では大幅なアップデートがなされている。最新の知見を過不足なく取り入れ、高い学術性と最新の実用性を融合させた点で、本ガイドはこれまでの伝統を継承しており、多くの専門家が一堂に会する本研究班にふさわしい成果と考える。

平成28年度版「特発性造血障害に関する調査研究」班の疾患ガイドが、これまで同様に多くの方に親しまれ、今後もアップデートされながら、研究班とともに歩む成果として発展することを祈念したい。末筆ながら、改訂作業に取り組まれた多くの研究者の方に、心より敬意と謝意を表する次第である。

平成29年3月

特発性造血障害疾患に関する調査研究班（平成23～26年度）
研究代表者　　黒川　峰夫

再生不良性貧血診療の参照ガイド
2016 年改訂

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班
主任研究者　荒井俊也

再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド
作成のためのワーキンググループ

中尾眞二（金沢大学）
小島勢二・濱　麻人（名古屋大学）
大橋春彦（トヨタ記念病院）
小原　明（東邦大学）
臼杵憲祐（NTT 関東病院）
猪口孝一（日本医科大学）
鈴木隆浩（北里大学）
小原　直（筑波大学）
小笠原洋治（慈恵医大）
太田晶子（埼玉医科大学）
島田直樹(国際医療福祉大学)
黒川峰夫（東京大学）

平成 22 年 7 月 26 日改定初版
平成 22 年 12 月 12 日改訂第 2 版
平成 22 年 12 月 27 日改訂第 3 版
平成 22 年 12 月 30 日改訂第 4 版
平成 23 年 1 月 8 日改定第 5 版
平成 23 年 1 月 15 日改定第 6 版
平成 26 年 1 月 22 日改訂
平成 27 年 2 月 22 日改訂
平成 29 年 3 月 28 日改訂

再生不良性貧血診療の参照ガイド

目　次

1. 疾患の特徴・定義
2. 診断基準
3. 病型分類
4. 重症度基準
5. 疫　学
6. 病因・病態発生
　1) 先天性
　　(1) Fanconi 貧血
　　(2) Dyskeratosis congenita (DC)
　2) 後天性
　　(1) 特発性
　　a. 幹細胞自身の異常
　　b. 免疫学的機序による造血の抑制
　　(2) 薬剤性再生不良性貧血
　　(3) 肝炎後再生不良性貧血
　　(4) PNH を伴うもの
7. 症　候
　1) 自覚症状
　2) 他覚症状
8. 検査所見
　1) 末梢血
　2) 骨髄穿刺および骨髄生検
　3) 染色体分析
　4) 血液生化学・血清検査所見
　5) 胸腰椎の MRI
　6) フローサイトメトリーによる GPI アンカー膜蛋白陰性 (PNH タイプ) 血球の検出
9. 鑑別診断
　1) 低形成の RA
　2) 骨髄不全型の PNH
　3) 有毛細胞白血病
10. 病　理
11. 治　療
　1) 支持療法
　　(1) 輸血
　　a. 赤血球輸血
　　b. 血小板輸血
　　c. 顆粒球輸血
　　(2) 造血因子
　　(3) 鉄キレート療法
　2) 造血回復を目指した薬物療法
　　(1) stage 1 および 2 (旧分類の軽症と、輸血を必要としない中等症)
　　a. 血球減少が進行せず、血小板数が 5 万/μl 以上で安定している患者
　　b. 血球減少が進行するか、汎血球減少が安定していても血小板数が 5 万/μl 以下に低下している患者
　　(2) 重症度が stage 3 以上の再生不良性貧血 (旧分類の中等症のうち輸血を必要とする例と重症例)
　　a. 40 歳未満で HLA 一致同胞のいない患者と 40 歳以上の患者
　　a-1. CsA を併用することの重要性
　　a-2. 併用するプレドニゾロンの投与量
　　a-3. G-CSF の併用
　　b. 40 歳未満で HLA 一致同胞を有する患者
　　b-1. 移植前処置
　　b-2. 移植細胞ソース
　　c. 初診時より好中球が 0 に近く、G-CSF 投与後も好中球が増えない劇症型
　　d. 免疫抑制療法無効例に対する治療
　　d-1. 二度目の ATG 療法
　　d-2. 蛋白同化ステロイドの追加投与
　　d-3. 非血縁ドナーからの骨髄移植
　　d-4. その他の代替ドナーからの骨髄移植
　　d-5. 免疫抑制療法が有効であったがその後再発した患者
12. 予　後
　1) ヘモクロマトーシス
　2) 二次性のクローン性異常
13. 今後に残された問題点と将来展望
　1) 疫　学
　2) 診　断
　3) 治　療

参考文献

1. 疾患の特徴・定義

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

2. 診断基準

わが国では平成 14（2002）年度に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」によって改訂された診断基準が特定疾患の認定に用いられてきた。平成 23（2011）年 1 月同班によって提案された改訂診断基準案を**表 1** に示す。

国際的にはヘモグロビン<10g/dl、好中球<1,500/μl、血小板<5 万/μl の 3 項目のうち二つ以上を満たし、骨髄が低形成の場合にのみ再生不良性貧血と診断されている[1)]。2 項目だけを満たす場合でも通常は血小板減少を含んでいる。欧米では、上記の診断基準を満たさず、骨髄に形態異常を認めない血球減少例は idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS)に分類される傾向がある[2)]。血小板減少のために ICUS と診断される例のうち、骨髄巨核球が低下している例の多くは、再生不良性貧血と同じ免疫病態を持っている可能性がある[3)]。また、当初は血小板減少だけを認め、その後再生不良性貧血に進展する例もある[4)]。

表 1. 再生不良性貧血の診断基準（平成 28 年度改訂）

1．臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。

2．以下の 3 項目のうち、少なくとも二つを満たす。
①ヘモグロビン濃度；10.0g/dl 未満　②好中球；1,500/μl 未満　③血小板；10 万/μl 未満

3．汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。汎血球減少をきたすことの多い他の疾患には、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症（肝硬変、門脈圧亢進症など）、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症などが含まれる。

4．以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。
1） 網赤血球や未成熟血小板割合の増加がない。
2） 骨髄穿刺所見（クロット標本を含む）は、重症例では有核細胞の減少がある。非重症例では、穿刺部位によっては有核細胞の減少がないこともあるが、巨核球は減少している。細胞が残存している場合、赤芽球にはしばしば異形成があるが、顆粒球の異形成は顕著ではない。
3） 骨髄生検所見で造血細胞割合の減少がある。
4） 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
5） 胸腰椎体の MRI で造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。
6） 発作性夜間血色素尿症形質の血球が検出される。

5．診断に際しては、1．、2．によって再生不良性貧血を疑い、3．によって他の疾患を除外し、4．によって診断をさらに確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外による。ただし、非重症例では骨髄細胞にしばしば形態異常がみられるため、芽球・環状鉄芽球の増加や染色体異常がない骨髄異形成症候群との鑑別は困難である。このため治療方針は病態に応じて決定する必要がある。免疫病態による（免疫抑制療法がききやすい）骨髄不全かどうかの判定に有用な可能性がある検査所見として、PNH 型血球・HLA クラスⅠアレル欠失血球の増加、血漿トロンボポエチン高値（320 ng/ml）などがある。

3. 病型分類

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

表 2. 再生不良性貧血の病型分類

Ⅰ．先天性
1． Fanconi 貧血
2． dyskeratosis congenita
3． その他

Ⅱ．後天性
1． 一次性（特発性）
2． 二次性
a. 薬剤
b. 化学物質
c. 放射線
d. 妊娠
3． 特殊型
a. 肝炎関連再生不良性貧血
b. 再生不良性貧血-PNH 症候群

するために染色体脆弱性を必ず調べる必要がある[5]。

後天性の再生不良性貧血には原因不明の特発性(一次性)と、様々な薬剤や放射線被爆・ベンゼンなどの化学物質による二次性がある。わが国では大部分が特発性とされている。再生不良性貧血との関連性がこれまでに報告されている薬剤、化学物質を表 3、表 4 に示す[1]。特殊なものとして肝炎に伴って発症する肝炎関連再生不良性貧血と発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH)に伴うもの(再生不良性貧血-PNH 症候群)が分類されているが、実際の病態は後述の免疫病態による再生不良性貧血と同じである。

特発性再生不良性貧血は、汎血球減少が急速に進行したと考えられる急性型と、再生不良性貧血と診断されるまでに汎血球減少がゆっくり進行したと考えられる慢性型に分けることができる。急性型は、好中球、血小板、網赤血球の減少が高度な割に貧血が軽度であり、骨髄はほぼ完全に脂肪髄化している。その結果、発熱や出血症状が目立ち重症度も高い。MCV は正常であることが多い。

一方、慢性型では進行が緩徐であるため貧血が高度であっても症状が乏しく、好中球数は比較的保たれている。白血球減少や貧血の程度に比べて血小板減少の程度が強く、MCV は通常高値を示す。骨髄には部分的に造血巣が残存しているが、その場合でも巨核球は例外なく減少している。全身倦怠・息切れなどの貧血症状で発症するか、無症状のまま検診で発見されることが多く、重症度もステージ 4 までの例が大部分を占める(未発表データ)。

表 3. 再生不良性貧血の原因となりうる薬剤[3]

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

表 4. 再生不良性貧血の原因となりうる化学物質[3]

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

4. 重症度基準

再生不良性貧血は重症度によって予後や治療方針が大きく異なるため、血球減少の程度によって重症度を判定する必要がある。平成 10 年度の改定後、わが国では最重症、重症、やや重症、中等症, 軽症の 5 段階に重症度が分けられている(表 5)。国際的には Camitta らの分類[6]が用いられている。好中球数が 200/μl 未満の例は重症感染症や出血のリスクが高いため最重症型(very severe form)と呼ばれている。最重症型の中には、顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)に反応して好中球がある程度増える例と、G-CSF 投与にまったく反応せず、実質的には好中球が 0 の「劇症型」が存在する[7]。

表 5 再生不良性貧血の重症度基準(平成 16 年度修正)

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たす
		網赤血球 60,000/μl 未満
		好中球 1,000/μl 未満
		血小板 50,000/μl 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/μl 未満
		好中球 1,000/μl 未満
		血小板 50,000/μl 未満
stage 4	重 症	以下の 2 項目以上を満たす
		網赤血球 20,000/μl 未満

		好中球	500/μl未満
		血小板	20,000/μl未満
stage 5	最重症	好中球	200/μl未満に加えて、以下の1項目以上を満たす
		網赤血球	20,000/μl未満
		血小板	20,000/μl未満

注1　定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。
注2　この基準は平成10(1998)年度に設定された5段階基準を修正したものである。

5. 疫　学

わが国の患者数は1993年の全国疫学調査で約5000人と推定されている。同調査による人口100万人あたりの年間粗罹患率は21人であった[8]。ただし、これらの中には再生不良性貧血以外に骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome, MDS）やPNHなどの類縁疾患が含まれていた可能性がある。わが国の医療受給者数（有病数）は、2014年で約11,000人、有病率8.7（/人口10万対）である。受給申請時に提出される臨床調査個人票による調査では、2004年～2012年の9年間の罹患数は約9,500（年間約1,000人）、罹患率は8.2（/100万人年）と推計された[9]。罹患率の性比（女／男）は1.16であり、男女とも10～20歳代と70～80歳代でピークが認められ、高齢のピークの方が大きかった。欧米諸国の罹患率は、1.5～2.5(/100万人年)と報告されており[10, 11]、上記わが国の罹患率は、これらに比べて高い。これまで、アジアにおける罹患率は4～5(/100万人年)と報告されており[12]、欧米諸国に比べ2～3倍高いことが知られている。

6. 病因・病態発生

1)　先天性

(1) Fanconi貧血

患者の血液細胞では、健常者の細胞に比べてdiepoxybutaneやマイトマイシンCのようなDNA架橋剤への曝露により著しい染色体断裂が起こる。このためFanconi貧血の病態は、DNA2本鎖架橋に対する修復機構の障害と考えられている。Fanconi貧血は遺伝的に多様な疾患であり、現在までに19の責任遺伝子が同定されている（Fanconi貧血診療の参照ガイド)。*FANCD2*が、DNAに障害が生じた際に、乳がん抑制遺伝子である*BRACA1*と共局在することは[13]、FANCD2蛋白がDNA修復に関わっていることを示す有力な証拠と考えられる。Fanconi貧血の造血幹細胞はこれらの遺伝子異常のためにアポトーシスに陥りやすい。

(2) Dyskeratosis congenita (DC)

皮膚の網状色素沈着、爪の萎縮、粘膜上皮の白板症を特徴とする。中央値で7歳までに白血球減少、貧血、血小板減少、再生不良性貧血などを発症する。中には20歳を過ぎてから発症する例もある。多くは伴性劣性遺伝を示すが、一部は常染色体優性に遺伝する。Fanconi貧血と同様にDNA修復に異常があると考えられている。常染色体優性遺伝例ではテロメラーゼ RNA 遺伝子に変異があり、そのためにテロメア長の短縮がみられる。特発性と考えられていた再生不良性貧血例の一部に、テロメラーゼRNA遺伝子の異常が認められる[14]。

2) 後天性

(1) 特発性

造血幹細胞が減少する機序として造血幹細胞自身の質的異常と、免疫学的機序による造血幹細胞の傷害の二つが重要と考えられている[15]。かつては骨髄支持細胞の異常も発症に関与していると考えられていた。しかし、同種造血幹細胞移植後の再生不良性貧血患者では支持組織がレシピエント由来であるにもかかわらず[16]、ほとんどの例でドナー由来の造血が回復する。このため、骨髄支持細胞の異常が再生不良性貧血の発症に関与している可能性は低い。

a. 造血幹細胞自身の異常

これは以下の所見から推測されている。

① 再生不良性貧血と診断された患者の中に、細胞形態に目立った異常がないにもかかわらず染色体異常が検出される例[17]や、のちにMDS・急性骨髄性白血病に移行する例[18]がある。
② Fanconi貧血のように特定の遺伝子異常によって発症する再生不良性貧血が存在する。

③ 一部の再生不良性貧血患者の顆粒球にクローン性細胞集団（クロナリティ）[19]が認められる。また、439 症例の標的シークエンスにより、36%に相当する 156 症例で 249 の体細胞遺伝子変異が検出されている。中でも *BCOR, BCORL1, PIGA, DNMT3A, ASXL1* 変異が高頻度に認められる[20]。
④ 特発性の再生不良性貧血と思われていた例の中にヒトテロメラーゼ RNA 遺伝子異常やテロメラーゼ逆転写酵素遺伝子などのテロメア制御遺伝子に変異が検出される[14]。

b. 免疫学的機序による造血の抑制

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

① 再生不良性貧血患者に対して一卵性双生児の健常ドナーから移植前処置無しに骨髄を移植した場合、約半数にしか造血の回復が得られない。一方、同種骨髄移植に準じた免疫抑制的な移植前処置後に再度骨髄を移植するとほとんどの例に回復がみられる。したがって、患者の体内には、正常造血幹細胞を傷害する免疫機構が存在すると考えられる[21]。
② 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン anti-thymocyte globulin（ATG）やシクロスポリンなどの免疫抑制療法によって再生不良性貧血患者の約 7 割に寛解が得られる[22) 23)]。
③ シクロスポリンによって造血が回復した一部の患者は、シクロスポリンの減量によって再生不良性貧血が再燃し、増量によって再寛解に至る[24]。

また、免疫学的機序を示唆する検査所見として以下の所見が挙げられる。

① 再生不良性貧血では HLA-DRB1*1501 の頻度が高く[25]、またこの DRB1*1501 を持つ患者はシクロスポリンに反応して改善する確率が高い[26]。

いくつかの臓器特異的自己免疫疾患では，特定の HLA クラスⅡ遺伝子が疾患の感受性を規定している。わが国の再生不良性貧血患者では，DRB1*1501 と DRB1*1502 の頻度が健常者対照群と比べて有意に高い[27]。ただし、免疫抑制療法に対する高反応性と関連しているのは DRB1*1501 だけである。したがって、免疫病態による再生不良性貧血の発症には DRB1*1501 そのものか、あるいはこのアレルと連鎖不平衡にある別の遺伝子が関与していると考えられる。

② 再生不良性貧血患者の末梢血に，PNH に特徴的なグリコシルホスファチヂルイノシトール(GPI)アンカー膜蛋白欠失血球（PNH 型血球）がしばしば検出される[28]。

感度の高いフローサイトメトリーを用いて再生不良性貧血患者の末梢血顆粒球や赤血球を調べると、約 50%の患者で少数の PNH 血球が検出される[29]。PNH 形質の赤血球や顆粒球は健常者においてもごく少数存在するが、これらは造血前駆細胞に由来する血球であるため短命であり、同じクローンが検出され続けることはない[30, 31]。再生不良性貧血患者において PNH 型血球の増加がしばしばみられるのは、GPI アンカー型の膜蛋白を欠失している PNH 型造血幹細胞が正常幹細胞に比べて免疫学的な攻撃を受けにくく、また活性化されやすいためと考えられている[32]。

③ 再生不良性貧血患者の骨髄では抗原特異的な T 細胞の増殖が顕著である。

T 細胞レセプターβ鎖の CDR3 サイズ分布解析を行うと、再生不良性貧血患者の骨髄ではいくつかの T 細胞ファミリーにおいて、抗原特異的な T 細胞の増殖を示す CDR3 サイズ分布パターンの偏りが検出され、免疫抑制療法が奏効すると偏りは解消する[33, 34]。また、CDR3 サイズ分布の偏りが骨髄に認められる患者でも、末梢血の T 細胞では明らかな偏りは認められないことから、偏りの原因となっている T 細胞は骨髄中の何らかの抗原に反応して増殖していると考えられる。

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

再生不良性貧血患者の血清と造血幹細胞由来の cDNA ライブラリーを用いた serological identification of antigens by expression cloning（SEREX）法により、kinectin[35]、diazepam-binding protein-related sequence（DRS)-1[36]、モエシン[37]、などに対する自己抗体が検出されている。ただし、これらの抗原に対する免疫反応が再生不良性貧血の発症に関与しているかどうかは明らかではない。

⑤ 再生不良性貧血患者の約 13%において、6 番短腕の uniparental disomy（6pUPD）によって特定の HLA クラスⅠアレルは欠失した白血球が検出される[38]。

これは元々骨髄中に存在していた 6pUPD 陽性造血幹細胞が、自己抗原を提示できないために細胞傷害性 T 細胞（cytotoxic T lymphocytes, CTL）の攻撃を免れて生き残り、造血を支持するようになったと考えられる。HLA-A アレルがヘテロ接合体の新規発症患者を抗 HLA-A アレル抗体を用いて検索すると、HLA-A アレル欠失血球は全体の 25%に検出される[39]。

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

(2) 薬剤性再生不良性貧血

表 3 にあげた薬剤のうち、再生不良性貧血との因果関係が明らかなものはクロラムフェニコールである。その他の薬剤についてはチャレンジテストによって因果関係が確認されているわけではないので、再生不良性貧血の誘因であるという確証はない。鎮痛薬、抗生薬、免疫抑制剤などによる再生不良性貧血では、その投薬のきっかけとなった感染症や自己免疫疾患が発症に関与した可能性もある。例えば、潰瘍性大腸炎に対するペンタサ投与後に発症する再生不良性貧血が「ペンタサによる再生不良性貧血」として報告されているが[40, 41]、このような例ではしばしば PNH タイプ血球が検出される(未発表データ)。したがって、このような例はペンタサが原因というよりも、潰瘍性大腸炎に合併した免疫病態による再生不良性貧血であった可能性が高い。実際に、「薬剤性」の再生不良性貧血であっても、特発性の再生不良性貧血と同様に免疫抑制療法によって改善することがしばしば報告されている。したがって、ある再生不良性貧血が「薬剤性」であるかどうかの判断は慎重に行う必要がある。

(3) 肝炎関連再生不良性貧血

A, B, C, などの既知のウイルス以外の原因による急性肝炎発症後 1〜3 ヶ月で発症する[42]。必ずしも肝炎後とは限らず、肝炎と同時に発症することもある。若年の男性に比較的多く重症であることが多い。最近の EBMT の報告によれば肝炎関連再生不良性貧血は全再生不良性貧血の 5%を占め、治療成績は肝炎に関連しない通常の再生不良性貧血と同様であった[43]。日本の小児グループの報告でも同様の傾向がしめされている[44]。未知の肝炎ウイルスまたは変性肝細胞に対して誘導された免疫反応が、造血幹細胞上の類似抗原を攻撃するために発症すると想像されている。基本病態は免疫異常による骨髄不全である。

(4) PNH を伴うもの

これには、①再生不良性貧血の経過中に PNH に移行する例と、②再生不良性貧血の発病時から PNH による溶血症状を呈するものがある。これらをまとめて再生不良性貧血-PNH 症候群と呼ぶことがある。①は続発性の PNH であり、治療は溶血の管理が主体となる。一方、②は骨髄不全型 PNH であり、治療は通常の再生不良性貧血と変わらない。

PNH タイプ血球の増加を認めるものの、明らかな溶血を認めない再生不良性貧血患者 (subclinical PNH, PNHsc[45])において PNH タイプ血球が徐々に増加した場合、どの時点から PNH と呼ぶかについては明確な基準はない。過去の報告では、LDH が正常上限の 1.5 倍を超えた場合としているものが多い。貧血が主に造血不全ではなく溶血によって起こるようになった時点とするならば、網赤血球数が 10 万/μL 以上に増加していながら貧血が改善しない状態を PNH への移行とするのが妥当と考えられる。

PNH 形質の造血幹細胞が増えるきっかけは、前述した造血幹細胞に対する免疫学的な攻撃からのエスケープ説が有力である。その後の PNH クローンの著しい増殖に関与する遺伝子異常として *HMGA2*[46]、*JAK2*[47]、*BCR-ABL*[48]が同定されている。ただし、PNH タイプ血球陽性例を長期間観察した最近の成績では、PNH タイプ血球の割合は個々の患者によって様々な推移を取り、全体の 15%を占める「増加例」においても *PIG-A* 変異クローンの拡大速度は病初期から一定であった[49]。したがって PNH クローンの増殖は *PIG-A* 変異を起こした造血幹細胞が本来持っている増殖能力に依存しており、PNH クローンが拡大する場合でも、二次的な遺伝子異常は必ずしも必要ではない可能性がある。PNH 型顆粒球を次世代シーケンサーで検索した最近の報告でも、腫瘍性増殖に関連する遺伝子の続発性変異はほとんど検出されていない[50]。

7. 症　候

1)　自覚症状

主要症状は労作時の息切れ・動悸・めまい、などの貧血症状と、皮下出血斑・歯肉出血・鼻出血などの出血傾向である。好中球減少の強い例では感染に伴う発熱がみられる。軽症・中等症例や、貧血の進行が遅い重症例では無症状であるため、検診でたまたま血球減少を発見されることもある。

2)　他覚症状

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

8. 検査所見

1)　末梢血

赤血球、白血球、血小板のすべてが減少する。ただし、軽症・中等症例では貧血と血小板減少のみしかみられないこともある。また、さらに病初期では血小板だけが減少しているため、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）との鑑別が困難な例もある[4]。中等症では網状赤血球比率が低下していないこともあるが、貧血にみあった網赤血球数の増加がみられない。未成熟血小板割合は例外なく低下している。貧血は急性型では通常正球性であるが、汎血球減少の進行が遅い慢性型ではしばしば大球性を示す。慢性型の赤血球では大小不同をみることがある。白血球の減少は顆粒球減少が主体であるが、重症例では多くの場合リンパ球も減少する。

2） 骨髄穿刺および骨髄生検

有核細胞数の減少、とくに幼若顆粒球・赤芽球・巨核球の著明な減少がみられる。赤芽球が残存している場合には2核の赤芽球、巨赤芽球性変化などの軽度の異形成をしばしば認める。軽症・中等症例では部分的に造血巣が残っていることが多いため、たまたま造血巣から骨髄が吸引された場合には骨髄像が正または過形成を呈する[51]。ただし、このような場合でも再生不良性貧血であれば巨核球は減少している。この点が、ITP や骨髄異形成症候群（MDS）との間で鑑別する上で重要である。骨髄の細胞密度を正確に評価するために、腸骨からの骨髄生検は必須である。ただし、生検を行ったとしても、病理学的に検索できるのはごく一部の骨髄に限られるので、全身の造血能を評価するためには下記の MRI を併用することが望ましい。 s

3） 染色体分析

細胞形態に異常を認めない典型的な再生不良性貧血であっても全体の 4〜11%に染色体異常が認められる[17]。頻度の高い染色体異常は 8 トリソミー[52]、7 モノソミー[53]、del(13q)[54]、6 番染色体の異常[55]などである。分裂細胞のうち異常核型が占める割合は通常 50%以下である。このうち 7 番染色体の異常は難治性の急性骨髄性白血病に移行するリスクが高いため、異常クローンが少ないうちにできるだけ早く同種造血幹細胞移植を行う必要がある[53]。一方、それ以外の染色体異常については通常の再生不良性貧血と同様に免疫抑制療法に反応し、寛解例の中には染色体異常が消失する例もある[54]。特に del(13q)単独陽性例では PNH 型血球が 100%陽性であり、免疫抑制療法に対する反応性が正常核型の再生不良性貧血よりも高い[56]。

4） 血液生化学・血清検査所見

鉄の利用が低下するため血清鉄、鉄飽和率は上昇する。慢性型ではフェリチンが上昇している例もある。ネガティブフィードバックのため血中エリスロポエチン値、 G-CSF、トロンボポエチン値などが上昇する。抗核抗体や抗 DNA 抗体などの膠原病でみられる自己抗体は通常陰性である。

5） 胸腰椎の MRI

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

骨髄造血能の STIR 画像による分類として楠本らは以下の 4 型を提唱している[57]。

1 型．高信号域が極めて少ないもの

2 型．高信号域が椎体周辺にみられる正常パターンと考えられるもの

3 型．高信号域の分布が正常パターンを取らず不均一なもの

4 型．高信号域が増加し分布が均一なもの

1 型は典型的な脂肪髄で、4 型は典型的な細胞髄である。重症再生不良性貧血は１型を、骨髄異形成症候群は 3、4 型を取ることが多い。しかし低形成性 MDS は 1 型を取ることもあり、また中

表 6.　汎血球減少の鑑別診断

●骨髄が低形成を示すもの
再生不良性貧血
低形成の骨髄異形成症候群
発作性夜間ヘモグロビン尿症の一部
有毛細胞白血病の一部
低形成性白血病

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

等症再生不良性貧血の多くは3型を取るため、MRIによって両者を鑑別することは困難である。

6）フローサイトメトリーによるGPIアンカー膜蛋白陰性（PNH型）血球の検出

PNHと再生不良性貧血を鑑別するためには、抗CD55抗体と抗59抗体などの抗GPIアンカー膜蛋白抗体を用いた通常のフローサイトメトリーで十分である。ただし、従来の方法では健常者でも1%前後のCD55$^-$CD59$^-$細胞が検出されるため、1%未満の PNH 型血球を正確に評価するためには精度の高いフローサイトメトリーを用いる必要がある。PEで標識した抗CD11b抗体（顆粒球分画）または抗グリコフォリンA抗体(赤血球)と、FITC標識抗CD55および抗CD59抗体などを用いた2カラーフローサイトメトリーで10万個以上の細胞を調べれば、0.01%前後のわずかなPNH型血球を正確に検出することができる。抗GPI-アンカー膜蛋白抗体の代わりにfluorescent aerolysin (FLAER)を用いれば、より高精度にPNH型顆粒球を検出することができる[58]。

他の陽性検体の混入を避け、死細胞を含まないように十分な注意を払うことによって、健常者との間の域値を顆粒球で0.003%、赤血球で0.005%まで下げることができる。この閾値以上のPNHタイプ血球が検出される再生不良性貧血例は、検出されない例に比べて免疫抑制療法に対する反応性が高く[29]、クローン性造血を示す頻度が低い[19]ことが後方視的解析で示されている。PNH型血球陽性例の免疫抑制療法に対する高反応性はロシア（成人）の前方視的検討[59]や、カナダ（小児）[60]、日本（小児）[61]の後方視的検討でも高反応性が確認されている。

9. 鑑別診断

表6は、汎血球減少の鑑別すべき疾患名を骨髄の細胞密度別に示している。これらの中で鑑別が特に重要なのは、MDS、idiopathic cytopenia of undetermined significance（ICUS)、骨髄不全の程度が強い PNH、欧米型の有毛細胞白血病などである。MDS で問題となるのは芽球の少ないタイプである。WHO2008年分類ではrefractory cytopnenia with unilineage dysplasia（RCUD)、refractory cytopenia with multilineage dysplasia(RCMD)が、2016年分類ではMDS with single lineage dysplasia(MDS-SLD)、MDS with multilineage dysplasia（MDS-MLD）が主に挙げられる。

1）RCUD、RCMD（WHO2008年分類)、MDS-SLD、MDS-MLD（WHO2016年分類）およびidiopathic cytopenia of undetermined significance（ICUS）（以下、WHO2016年分類で記載する）

これまでの定義に従うと、2系統以上の血球が一定値未満(日本ではHb＜11g/dL、好中球＜1500/μL、血小板＜10万/μL、国際的にはHb＜10g/dL、好中球＜1500/μL、血小板＜5万/μL）でなければ再生不良性貧血と診断することができない。このため、この基準を満たさない血球減少は、減少している血球の種類や形態異常の有無によって、MDS-SLD、MDS-MLD 、ICUSのいずれかに分類せざるを得ない。一方、明らかな免疫病態によると思われる非クローン性の骨髄不全（再生不良性貧血）であっても、残存する造血巣が穿刺された場合には、赤芽球や顆粒球にしばしば異形成がみられる。ただし、このような場合でも再生不良性貧血と同じ免疫病態であれば巨核球は減少している。また、再生不良性貧血では他の血球減少に比べて血小板減少の程度が強い。したがって、芽球の少ないタイプのMDSまたはICUSが疑われる症例において、巨核球増加を伴わない血小板減少がみられる場合には、再生不良性貧血と同じ免疫病態による骨髄不全の可能性を考えた方が良い[62]。ただし、巨核球が低形成のMDS-MLDであっても、好中球に著しい脱顆粒やpseudo-Pelger核異常などが10%を超える場合や、骨髄芽球が3%を超える場合にはクローン性造血障害が疑われる[63]。

再生不良性貧血とこれらの疾患の定義には、病因論的な側面と形態学的な側面があり、前者に関わる所見（PNH血球、染色体異常の有無など）と後者に関わる所見（骨髄細胞数、形態異常の有無）は症例によっては必ずしも一致しない。また、同一症例で免疫病態と腫瘍性（クローン性）病態が共存する可能性もある。鑑別が難しい症例については単一の側面だけではなく、臨床データに基づいて総合的に判断し、治療を選択する必要がある。これらを鑑別するもっとも簡便な指標は血漿トロンボポエチン(TPO)値である。TPO値は骨髄巨核球数と逆相関を示すため、巨核球数の多い進行期のMDSでは低値(<320pg/mL)を示す。逆にこれが320pg/mL以上であれば形態異常があったとしても再生不良性貧血の可能性が高い[62]。

2） 骨髄不全型のPNH

再生不良性貧血患者の多くの例で PNH 型血球の増加が検出されることから、再生不良性貧血と PNH は共通の免疫病態をもつ類縁疾患と考えられる。PNHにおける造血障害・汎血球減少は古くからよく知られており、かつアジアに多いとされる。再生不良性貧血の経過中にPNHを発症することは稀ではない。

その中でも古典的（あるいは溶血型）PNHは、骨髄に対する免疫学的な攻撃を経ずに選択された*PIGA*変異造血幹細胞が、それ自身が持つ高い増殖能力ためにクローン性に増殖するか[64]、または二次性の

ドライバー遺伝子変異のためにクローン性に増殖した結果、血小板や白血球の減少なしに溶血のみを来す状態と考えられる[46]。PNH に対してはエクリズマブや鉄の補充など、再生不良性貧血とは異なるケアが必要となる。このため網赤血球の増加（＞10 万/μL)、400 IU/L を超える LDH の著増、間接ビリルビンの上昇、血色素尿などがみられる場合には古典的 PNH と同様に管理する必要がある。

3) 有毛細胞白血病

欧米に比べて日本では少ないが、再生不良性貧血の重要な鑑別疾患である。とくに発病早期で脾腫が目立たない段階では中等症再生不良性貧血と間違われやすい。さらに，免疫抑制療法によってある程度改善することがあるため、再生不良性貧血として長期間管理されている例もある[65]。骨髄生検で細網線維の増加がみられた場合には、骨髄中の小リンパ球の表面マーカーをフローサイトメトリーで検索し、$CD20^{+}CD11c^{+}CD25^{+}CD103^{+}CD5^{-}$細胞の増加がないかどうかを調べる必要がある。血清中の可溶性インターロイキン 2 レセプター値が著増していることも重要な特徴である。末梢血中に単球がほとんど見られないことも特徴とされている[1]。

10. 病　理

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

11. 治　療

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

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

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

1) 支持療法

(1) 輸　血

貧血や血小板減少の程度が強い場合、あるいはそれに伴う中等度以上の臨床症状を認める場合には輸血を考慮する。ただし、輸血は未知の感染症や、血小板輸血に対する不応性を招く危険性があるうえ、同種造血幹細胞移植時の拒絶のリスクを高めるので必要最小限にとどめるべきである。

a. 赤血球輸血

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

b. 血小板輸血

致命的な出血を避けるためには血小板数を 1 万/μl 以上に保つことが望ましい。しかし、予防的な血小板輸血は抗 HLA 抗体の産生を促し、血小板輸血に対する不応性を誘発する。このため、血小板数が５千/μl 以上あって、出血症状が皮下出血程度の軽微な場合には血小板輸血の適応とならない。ただ、

血小板数が１万未満の場合、通常の血球計測器では血小板数の変動を正確に評価できないことが多い。赤血球造血能は血小板産生能と相関するので、網赤血球数は、血小板数が１万未満の場合にその変動を評価する上で参考になる【Ⅳ】。

血小板数が５千/μｌ前後ないしそれ以下に低下し、出血傾向が著しい場合には重篤な出血を来す可能性があるので、出血傾向をみながら予防的な血小板輸血を行う。なお、発熱や感染症を合併している場合は出血傾向が増悪することが多いので、血小板数を２万/μｌ以上に保つように計画的に血小板輸血を行う。

血小板の破壊が亢進する病態である ITP や播種性血管内凝固症候群（DIC）とは異なり、再生不良性貧血では通常血小板輸血を行うことにより血小板数は上昇する。輸血後の血小板上昇が予想よりも少ないときには血小板輸血終了後１時間目の血小板数を調べる必要がある。血小板数が上昇していない場合は抗HLA抗体の有無をチェックし、陽性であった場合にはHLA適合ドナーからの血小板輸血を手配する。

c. 顆粒球輸血

かつての顆粒球輸血は感染症のコントロールには無力であったが、G-CSF によって末梢血に動員した大量の顆粒球を輸血した場合には効果があることが示されている [66]。健常者に G-CSF を投与することの安全性が確立されていないことや、顆粒球採取を目的とした G-CSF の使用に保険適応がないことなどの問題はあるが、最重症患者が重症感染症を起こし、適切な抗生剤・抗真菌剤投与に反応しない場合には考慮すべき治療法である [67]。好中球が０で G-CSF を投与してもまったく反応がみられない激症型再生不良性貧血では、治療を開始する段階でほぼ例外なく重症感染症を合併しているため、これを沈静化させるための顆粒球輸血は特に重要である【Ⅳ】。ただし、ドナーの安全性を考慮し、顆粒球採取は日本造血幹細胞移植学会の認定した非血縁者間末梢血幹細胞採取認定施設もしくはそれに準じる施設で、臨床試験として行われるべきである

(2) 造血因子

好中球が 500/μｌ以下の場合には重症感染症の頻度が高いので G-CSF 投与の適応がある。G-CSF 投与後はほとんどの例で好中球が増加するが効果は通常一時的である。エリスロポエチンは一部の例で赤血球輸血の頻度を減らす効果のあることが示されているが保険適応はない。稀ではあるが、G-CSF の長期投与によって２系統以上の血球が回復した例が報告されている [68, 69]。ただし、G-CSF の長期投与は７番染色体のモノソミーを伴う MDS や急性骨髄性白血病の発症を促す可能性がある [70]。

これまでの ATG/CsA 併用療法における G-CSF の有用性を検討したランダム化比較試験では、G-CSF 併用・非併用両群間で MDS/急性骨髄性白血病（AML）の発症頻度に違いは認められていない [71]。ただし、G-CSF が晩期の MDS/AML 発症に影響を及ぼすか否かを明らかにするためには 10 年以上の経過観察が必要であることから、この研究では観察期間が短すぎる可能性がある。最近のメタ解析でも、G-CSF は免疫抑制療法後の再発率を有意に低下させるものの、治療反応性や予後には影響しないとされている [72]。したがって、G-CSF の使用は感染症合併時にとどめるべきと考えられる。

(3) 鉄キレート療法

従来用いられていたメシル酸デフェロキサミン（デスフェラール）は半減期が短いため、効率よく鉄を除去することは困難であった。2008 年より使用が可能となった経口鉄キレート薬デフェラシロクス（エクジェイド）は 10-30mg/kg を１日１回内服するだけで数 10 mg の余剰鉄が便中に排泄されるため、鉄過剰症を効率よく改善させることができる [73]。再生不良性貧血を対象とした臨床試験でも、効率よく鉄をキレートし、臓器障害を軽減することが示されている [74]。また、デフェラシロクスにより３血球系統の回復が得られた例も報告されている [75, 76]。

2) 造血回復を目指した薬物療法

造血回復を目指す治療として①免疫抑制療法，② 蛋白同化ステロイド療法，③造血幹細胞移植がある。図１、２は重症度別の治療指針を示している。

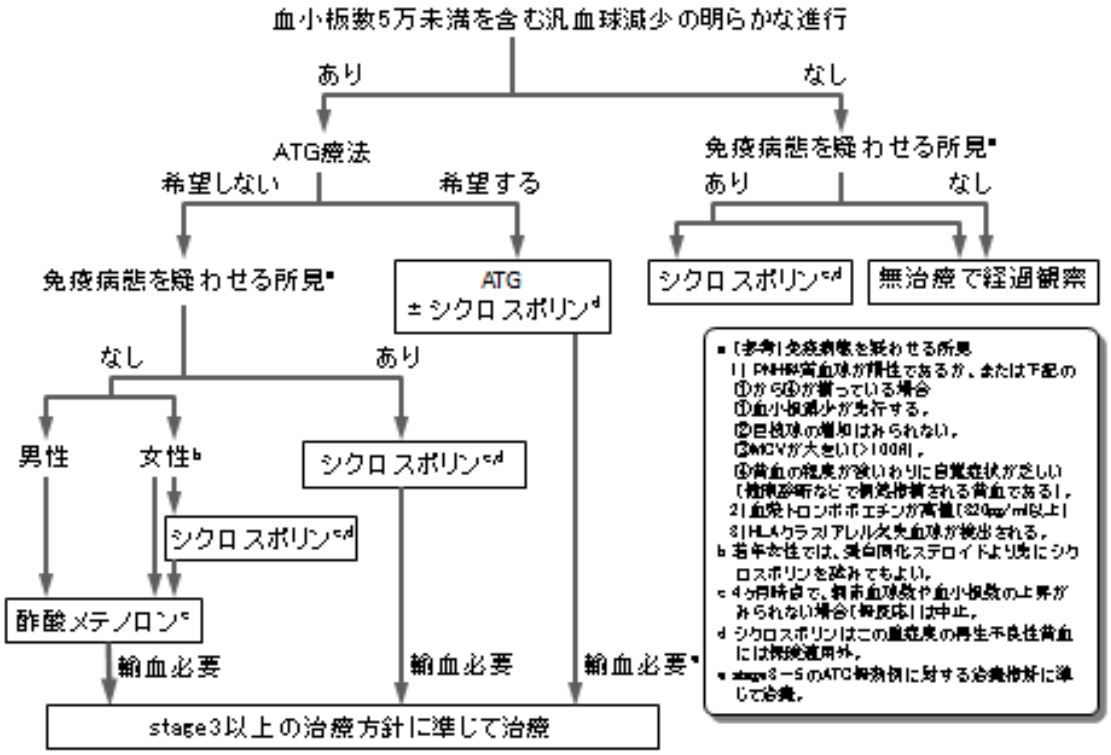
(1) stage １および２（旧分類の軽症と、輸血を必要としない中等症）

この重症度の再生不良性貧血に関しては大規模な臨床試験は皆無である。ウサギ ATG は治療期間が短いという長所があるが、治療のために入院や血小板輸血を必要とすることが問題である。ATG 治療を希望しない患者に対しては以下の治療方針が勧められる。従来行われていた副腎皮質ステロイド療法は毒性に比して有効率が低く、またそれに代わる治療が存在するため用いるべきではない [1]。

a. 血球減少が進行せず、血小板数が５万/μｌ以上で安定している患者

この重症度の患者は日常生活に支障を来すことがなく、また血球減少が自然に回復する例があるこ

図1．再生不良性貧血のstage1及び2（軽症・中等症）に対する治療指針



とから、従来は無治療経過観察が勧められてきた。また、従来の診断基準では再生不良性貧血とも MDS とも診断できない ICUS についても、注意深く経過を観察することが勧められている。しかし、実際には何らかの明らかな誘因がない限り、血球減少が自然に回復することは稀である。一方、長期間の血球減少期を経て輸血依存性となった患者が免疫抑制療法によって改善する可能性は非常に低い。日本やヨーロッパの小児非重症再生不良性貧血を対象とした報告でも、無治療で経過を観察した輸血非依存性再生不良性貧血例の多くはその後輸血が必要となり、その時点で免疫抑制療法を施行しても改善が得られないことが示されている [77, 78]。

一般に自己免疫疾患では発病から治療までの期間が短ければ短いほど寛解率が高いことが知られている。例えば慢性関節リウマチでは、発症後 12 週間以内に免疫調整薬で寛解導入療法を行うことが、関節破壊を防ぐ上で重要とされている。したがって、血球進行のない例であっても、血小板減少が優位であり、骨髄巨核球が減少しているタイプの再生不良性貧血に対しては、状況が許せば 3-4 ヶ月シクロスポリン（CsA、この重症度では保険適応外）を投与し、反応の有無を見ることが勧められる【IV】[4]。ただし、この重症度の患者に対するシクロスポリンの有用性については、今後臨床試験により明らかにする必要がある

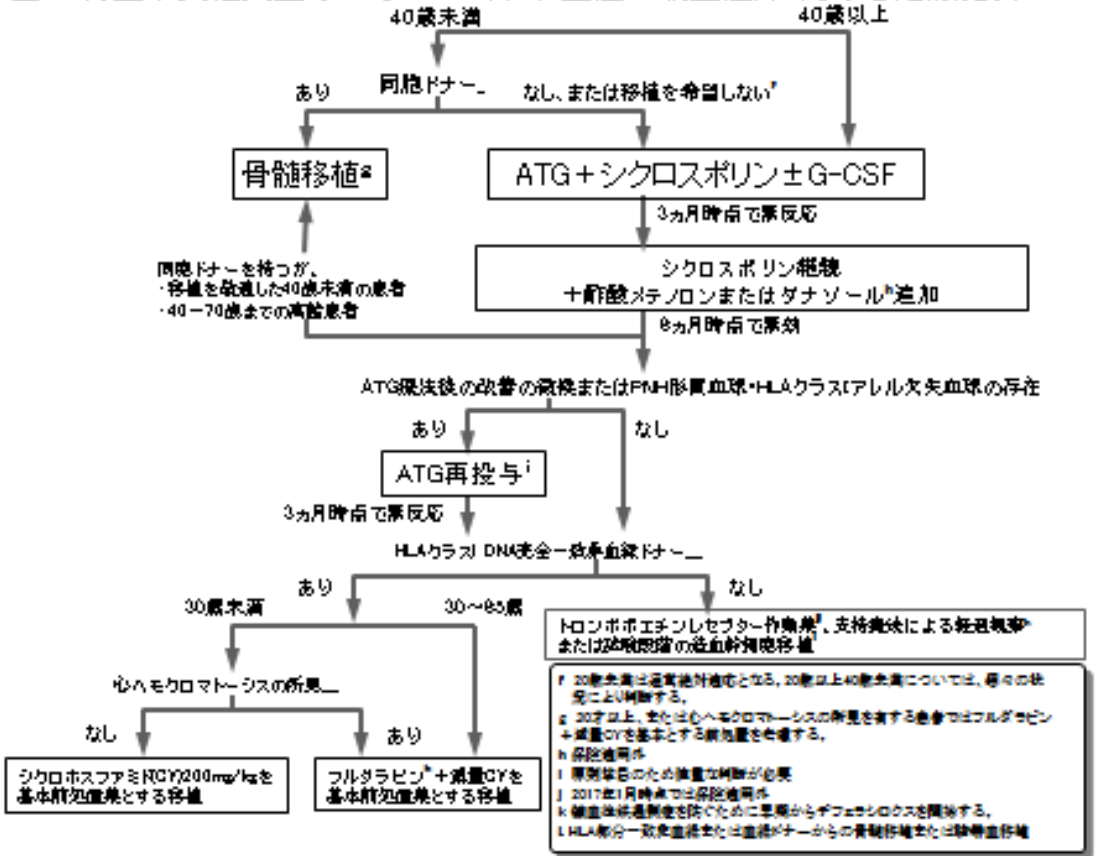
b. 血球減少が進行するか、汎血球減少が安定していても血小板数が 5 万/μl 以下に低下している患者

CsA（この重症度では保険適応外）4～5 mg/kg または酢酸メテノロン（プリモボラン）10～20 mg/kg を投与する【IV】。患者があえて治療を希望しない場合には、stage 3 となるまで無治療で経過をみても良いが、免疫抑制療法の場合、治療が遅れることによって治療効果が落ちる可能性があることを説明する必要がある。

CsA は、この重症度の患者では単剤で約 50%に効果を発揮する [79]。効果があるかないかは網赤血球の上昇の有無によって 2～3 ヶ月以内に判断でき、また 4 mg/kg 以下の投与量であれば不可逆的な腎障害はみられないので、状況が許せばプリモボランより先に試みるべきである【IV】。末梢血中に PNH 型血球がわずかにでも増加している場合や、血小板減少先行または優位型の汎血球減少の場合にはさらに高い奏効率が期待できる【IV】[4]。

CsA の投与量は、腎機能障害を防ぐため、従来は血中トラフ濃度が 150～250 ng/ml となるように調整されてきた。ただし、トラフ濃度がこの範囲に達していても、リンパ球内のカルシニューリン抑制に必要なピークレベルに達していない可能性がある。腎機能障害はクレアチニンの上昇の有無で判断でき

図2. 再生不良性貧血のstage3～5(やや重症～最重症)に対する治療指針



るので、CsA の血中濃度は、トラフ濃度だけでなく、AUC にもっともよく相関する内服 2 時間後の血中濃度（C2）も測定し、これが 600ng/mL となるように投与量を増量する【Ⅳ】。内服は食後よりも食前とした方が、同じ用量でも高い C2 が得られやすい【Ⅳ】。CsA 投与直後は血清クレアチニンを 1-2 週間に 1 回に測定し、投与前値の 150%以上に上昇した場合には投与量を半量または 4 分の 3 量に減量する。その他、高血圧、間接ビリルビン・LDH・尿酸の上昇などにも注意を要する。網赤血球、血小板数の上昇などの反応の徴候は、CsA 開始後遅くとも 2-3 ヶ月以内に現れる。これらの反応が見られなかった場合は漫然と投薬を続けることは避け、治療方針の変更を考慮すべきである。

蛋白同化ステロイドに関するこれまでの臨床試験成績はほとんどが 1～5 mg/kg という大量投与に関するものである。この量を投与された患者では約 30%に効果がみられるとされている [80]。保険で認められている酢酸メテノロンの最大投与量（20 mg/日）の治療効果をみた報告はないが、実際には 5～20 mg/日の投与量であっても有効例では十分な効果が得られる【Ⅳ】。また、男性患者の場合この投与量で、肝障害を始めとする深刻な副作用が起こることは稀である。ただし、女性患者では 10 mg/日以上の投与を長期間続けると不可逆的な男性化が起こりうるため、投与前に副作用に関する十分な説明を行い、同意を得る必要がある。また、アンドロゲン依存性肝腺腫を誘発することがあるので、定期的に腹部エコーまたは腹部 CT を行うことが望ましい。

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

a. 40 歳未満で HLA 一致同胞のいない患者と 40 歳以上の患者

ウサギ ATG（サイモグロブリン、2.5-3.75 mg/kg 5 日間）とシクロスポリン 5 mg/kg の併用療法を行う【Ⅰb】。これまで ATG 製剤としてはウマ ATG が主として使用されていたが、ウマ ATG の製造中止に伴い本邦でも 2008 年からウサギ ATG（サイモグロブリン）が使用されている。しかし、従来のウマ ATG 製剤に比べてウサギ ATG の治療成績が劣るという成績がアメリカ、ヨーロッパ、日本（小児）から相次いで報告されている [81-83]。ただし、韓国・スペイン・中国・タイや日本の成人患者の検討では、ウマ ATG と遜色ない成績も報告されている [84) 85-88) 89)]。

ATG によるアレルギーを防ぐため、ATG 投与中はメチルプレドニゾロンまたはプレドニゾロン 1～2 mg/kg/日を併用し、以後漸減する。シクロスポリン開始後は速やかに血中濃度を測定し、トラフ濃度が 150～250 ng/ml、C2 が 600 ng/ml 以上となるように投与量を調整する。この治療によって約 6 割が輸

血不要となり、9割に長期生存が期待できる。

ウサギ anti-T lymphocyte globulin (ALG、ゼットブリン)は再生不良性貧血に対する治療薬として承認されており、市販後調査でも初回治療として約50%の有効率が報告されている。ただし、サイモグロブリンと比べると、再生不良性貧血に対する治療薬としてのエビデンスに乏しい。中国やロシアで行われた比較試験では、ゼットブリンの寛解導入率はウマ ATG より劣っていた[90]【Ⅰb】。ただし、前述のようにサイモグロブリンの効果がウマ ATG より劣るという報告が多いことから、ゼットブリンとサイモグロブリンの優劣は現時点では不明である。なお、わが国ではゼットブリンは2016年9月に製造販売が中止されている。

40歳以上の患者では、HLA一致同胞ドナーからの骨髄移植であっても長期生存率が70%前後にとどまっている[91, 92]。このため免疫抑制療法が優先される【Ⅳ】。

a-1. CsA を併用することの重要性

重症再生不良性貧血においては、ATG は単剤で投与するよりも CsA を併用した方が寛解導入率が高く、かつ failure-free の生存率も高い[93]【Ⅰb】。ただし、CsA 併用の効果は非重症例では確認されていない。したがって、ATG と CsA の併用療法は、骨髄移植の絶対適応例を除く重症再生不良性貧血における標準的な治療方法であるが、stage3 よりも重症度の低い非重症例においては ATG 単剤でもよい可能性がある。

CsA は 5mg/kg/日を ATG の投与初日から6ヶ月以上経口投与する。投与量は血中トラフ濃度が 150～250 ng/ml となるように調整する。吸収不良のため血中濃度の十分なピークレベルが得られていないことがあるので、同時に C2 を測定し、これが 600ng/mL 以上となっていることを確認する【Ⅳ】。腎障害を来さない投与量で C2＜600ng/mL であった場合は CsA（ネオーラル）を食前投与に変更あるいは増量する。従来の EBMT の報告では、CsA 依存性のため ATG+CsA 療法後に CsA を中止できない例が全体の 40%あるとされていたが、最近の報告では、CsA をゆっくり減量することによって再生不良性貧血の再発率を 7.6%まで下げられることが示されている[94]。血球数が回復傾向にある間は投与を続け、血球数の上昇が頭打ちとなり、3ヶ月以上変化が見られない場合には 1 mg/kg 減量する。3ヶ月経過をみて血球数の低下がみられない場合にはさらに同量を減量する。このようにして減量すれば、大部分の例で寛解を維持したまま CsA を中止することができる【Ⅳ】。

a-2. 併用するプレドニゾロンの投与量

プレドニゾロンの併用量は 1 mg/kg と 5 mg/kg の比較試験が行われ、1 mg/kg で十分であることが示されている[95]【Ⅰb】。2 mg/kg/日のメチルプレドニゾロンを day 1～5 に投与した場合、その後はプレドニゾロン経口 1 mg/kg を day6～day14、0.5 mg/kg を day15～day21、0.2 mg/kg を day22～day28 のように投与する【Ⅳ】。血清病の徴候がみられた際には減量の速度を落とす。

a-3. G-CSF の併用

前述のように、ATG 療法における G-CSF 併用の明らかな有用性は示されていない。したがって感染症の合併時以外は、G-CSF を積極的に使用する必要はない。ただし、G-CSF を併用すると、ATG が有効な場合には網状赤血球よりも先に好中球が上昇する。このため ATG 療法が有効かどうかを早く判断することができるというメリットがある。また、ATG/CsA 併用療法に G-CSF を併用することの有用性を調べた日本のランダム化試験では、G-CSF 投与群の方が非投与群よりも6か月時点の奏効率が高く、再発率も低いことが報告されている[23]。この再発率の低下はメタアナリシスによっても示されている[72]。ただし、ATG/CsA の治療後にルーチンに G-CSF を長期間投与することは、前方視的臨床試験以外では推奨できない。

a-4. 抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬の投与

ATG 投与後 1～2 ヶ月はリンパ球減少のため、真菌、ニューモシスチス・イロヴェチ、結核、帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルスなどの感染症を起こしやすい。特にサイモグロブリンはリンフォグロブリンよりも免疫抑制作用が強いため、治療後の免疫不全が深く、また遷延することが知られている。EBMT グループでは、ATG 療法の際に抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬（バルトレックス）などが予防的に投与されている。しかし日本ではこれらの薬剤の予防的投与は認められていない。このため、サイモグロブリン投与後はこれらの病原体による感染症の有無を頻回にモニターし、感染の徴候がみられた場合には直ちに治療を開始する必要がある。ただし、サイモグロブリン投与後 CMV 抗原血症が陽性化しても CMV 感染症を発症することは稀とされている[96]。また、EBV ウイルスの再活性化は、サイモグロブリン投与後はほぼ全例で起こり、その程度もウマ ATG に比べて強いが、EBV 関連リンパ増殖性疾患（EBV-related lymphoproliferative disorder、EBV-LPD）を発症することはやはり稀とされている[96]。

ただし日本の市販後調査では、初回のサイモグロブリン療法後に致死的な EVB-LPD を発症した例が報告されている（未発表データ）。したがって、細胞性免疫能がもっとも強く抑制されるサイモグロブリン投与 2～4 週後は可能な限り頻回に血中の EBV 量をモニタリングし、10^4 コピー/10^5 細胞以上に EBV コピー数が上昇し、発熱、リンパ節腫大などの臨床症状がみられた場合にはリツキシマブ投与を考慮する。

b. 40 歳未満で HLA 一致同胞を有する患者

この年齢層の患者では、骨髄移植後の生存率が 80%以上である。免疫抑制療法によってもこれに近い生存率が報告されているが、免疫抑制療法の場合、再発、輸血、MDS への移行などの問題なしに生存する確率は 50%前後である。したがってこの年齢層の患者では HLA 一致同胞からの骨髄移植が第一選択の治療である【Ⅳ】。ただし、治療関連死亡のリスクは移植の場合 10～20%と免疫抑制療法より明らかに高いことから、20 歳以上 40 歳未満の患者であっても、個々の患者の事情によって免疫抑制療法を選択することもあり得る。

b-1. 移植前処置

ヨーロッパではシクロホスファミド（CY）大量（50mg/kg/日を 4 日間）単独、またはウサギ ATG（rATG: サイモグロブリン 3.75mg/kg を 3 日間）、ウサギ ALG（ゼットブリン、30mg/kg を 3 日間または 4 日間）との併用が用いられている [97]。最近のガイドラインでは、30 歳未満の若年者に対する HLA 一致同胞ドナーからの骨髄移植では、CY 200mg/kg＋ATG または CY 200mg/kg＋アレムツズマブが推奨されている [98]。再生不良性貧血に対する移植前処置としてもっとも強いエビデンスを持っている ATG はアプジョン社のウマ ATG（hATG:ATGAM）である。シアトルグループは、この hATG 30mg/kg を 3 日間（計 90mg/kg）使用することにより、拒絶率を 4%に下げることができたと報告している [99]。ただし、国際骨髄移植登録による多数症例の解析では、CY 200mg/kg に ATG を併用することの有用性は確認されていない [100]。サイモグロブリンの投与量としては 11.25mg/kg が標準的とされているが、これだけの量のサイモグロブリンが、重症 GVHD の少ない日本人患者において必要かどうかは不明であり、今後サイモグロブリンの至適投与量を臨床試験によって決定する必要がある。また、日本においてゼットブリンは、移植前処置薬としての保険適応がない。一方、ヒト化抗 CD52 モノクロナーナル抗体のアレムツズマブは、ATG よりも強い GVHD 抑制効果を示すため、海外では再不貧に対する骨髄移植の前処置にも使用されている [101]。特に慢性 GVHD の頻度が低いことが特長とされている [102]。日本でも臨床試験が終了し、現在承認申請中である [103]。

EBMT の報告により、30 歳以上の患者においては従来の CY 大量＋ATG よりも、フルダラビン（Flu 30mg/m^2×4 日）＋ CY（300mg/m^2×4 日）＋rATG（サイモグロブリン 3.75 mg/kg×4 日）の減量 CY レジメンの方が、長期生存率が高いことが示された [104]、ガイドライン上も Flu＋CY＋ATG または Flu＋CY＋アレムツズマブが推奨されている [98]。CY の量については、小児再生不良性貧血治療研究会の臨床試験で用いられている 750mg/m^2×4 日（計 3g/ m^2）であっても毒性は低いことが示されている（未発表データ）。また、EBMT では 100mg/kgと 150mg/kgの比較試験が現在進行中である（第 52 回アメリカ血液学会教育講演）。我が国の成人においても、Flu との併用する場合は、50～60mg/kg×2 日（計 100mg/kg、約 3.6g/m^2）が適当と考えられる。

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

ATG の使用が保険診療として認められていなかったため、わが国では CY に加えて全リンパ節照射（total lymphoid irradiation: TLI）[105]や少量の全身放射線照射（total body irradiation: TBI）がしばしば用いられてきた。しかし、フランスやアメリカの検討により、放射線照射レジメンを受けた患者では固形腫瘍のリスクが、非照射レジメンを受けた患者に比べて有意に高いことが示されている [106]。このため、照射レジメンを用いる際には、発癌のリスクについて十分に説明し同意を得る必要がある。ただし、日本の小児再生不良性貧血治療研究会の検討では、照射レジメン後に固形腫瘍を発症した例は観察されていない。また、前述の成人患者を対象とした「特発性造血障害に関する研究班」の全国調査でも CY＋ATG 後、CY＋照射レジメン後の二次発がんの頻度はそれぞれ 3.3%、2.0%と有意差はみられなかった。ただし観察期間が短いため、頻度が低く出ている可能性がある。日本人では GVHD の発症率・重症度が低い分、拒絶や混合キメラの頻度が高い傾向がみられるので、輸血量の多い患者に対しては少量の TBI を追加した方が良い可能性がある。

以上のように、HLA 一致同胞からの移植における至適前処置はまだ定まっていないが、最近の報告と日本の保険診療の状況を踏まえて、30 歳未満の患者で輸血回数が少ない例に対しては CY 200mg/kg ＋

サイモグロブリン 2.5-5.0mg/kg、輸血回数が多い例に対してはこれに TBI 2Gy を追加、30 歳以上の患者に対しては Flu 30mg/m^2×4 ＋ CY 50～60mg/kg×2 ＋ サイモグロブリン 2.5-5.0mg/kg が推奨される【Ⅳ】。TLI は TBI に比べて正確性に欠けるという欠点はあるが、毒性が低く、日本の調査では二次発がんもほとんど報告されていない。このため、拒絶や混合キメラのリスクが高い例に対しては 3Gy 程度の TLI を上記に加えることも推奨される【Ⅳ】。

b-2. 移植細胞ソース

末梢血幹細胞移植（PBSCT）には、造血回復が早いことや十分な幹細胞数を確保しやすいことなどのメリットはあるが、ヨーロッパ骨髄移植グループ（EBMT）および国際骨髄移植登録（IBMTR）の解析によると、20 歳以下の末梢血幹細胞移植患者は、骨髄移植に比べて慢性 GVHD の頻度が増えるため生存率が有意に低下すると報告されている[107]。また、日本造血細胞移植学会に登録された 16 歳以上 40 歳未満の再生不良性貧血患者の解析においても、PBSCT を受けた 78 例の 5 年生存率（74.9%）は、骨髄移植を受けた患者 482 例の 5 年生存率（87.0%）に比べて低い傾向がみられた。したがって、①ドナーの骨髄採取が困難な場合、②ドナーの体重が患者体重と比較して著しく軽い場合、③移植後早期に重症感染症を発症する可能性が極めて高い場合、などを除き、再生不良性貧血に対する移植には末梢血幹細胞ではなく骨髄を用いるべきである【Ⅲ】。

c. 初診時より好中球が 0 に近く、G-CSF 投与後も好中球が増えない劇症型

この重症度の患者は通常来院時から感染症を合併している。抗菌薬や抗真菌薬によって感染症を抑えられた小児例では、免疫抑制療法により約 6 割に寛解が得られる【Ⅳ】[7]。しかし、成人患者では感染症の制御が困難であるため免疫抑制療法に踏み切れないことが多い。感染症を抱えながら ATG を受けた結果、早期死亡を来した例も散発的に報告されている。したがって、一定期間 G-CSF を投与したのちも好中球がまったくみられず、感染症をコントロールできない場合には顆粒球輸血により感染症を終息させたうえで、代替ドナーからの移植を含めた reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) も考慮する必要がある【Ⅳ】[67]。非血縁者間移植はほとんどの場合間に合わないので、臍帯血[108]か、HLA ハプロタイプ半合致移植[109]を選ぶことになる。最近では移植後大量 CY 投与による HLA ハプロタイプ半合致移植の有用性が報告されている[110]。

d. 免疫抑制療法無効例に対する治療

HLA 適合同胞を持つも移植を敬遠した 40 歳未満の患者および 40-70 歳までの高齢患者では、HLA アリル適合非血縁ドナーがいれば移植を考慮する。日本の非血縁骨髄移植のデータでは、16 歳未満の 5 年生存率 87.5%、16 歳以上 40 歳未満で 68.8%、40 歳以上で 57.6%であり、特に若年者で同種骨髄移植が勧められる[92]。HLA 適合の同胞や非血縁ドナーのいない患者では、臍帯血移植や HLA 半合致移植が考慮されるが、その適応については十分な検討のうえ臨床試験として実施されるべきである。

年齢や合併症により造血幹細胞移植の適応がない患者や移植を敬遠した患者に対しては、2 回目の免疫抑制療法(IST: ATG＋CsA)を考慮する。2 回目の ATG 療法の奏効率については報告により違いがあるが、初回の ATG 無効例は奏効後の再発例に比べると低い傾向にあり、初回 IST に反応後の再発患者でより積極的に考慮する[111]。しかし、特に 60 歳以上の高齢者では IST の奏効率が若年者に比較すると低いだけでなく、ATG 療法に伴う感染、出血、心不全、不整脈発生のリスクも高く、生存率も低いことなどから、その適応については個々の症例で慎重に検討する必要がある[112]。また、ATG 再投与は原則禁忌とされているので、やむを得ず再投与する場合にはアナフィラキシーショックなどに対する十分な注意が必要である。また、単一施設のトライアルではなく、多施設による臨床試験として実施し、有効性と毒性を明らかにすることが望ましい。

2 回目の ATG 療法の有効率が成人も含めて低い可能性がある日本では、無効例に対して早めに次の手を打つことが望まれる。ATG＋CsA 療法有効例の約 8 割は 3 ヶ月までに何らかの改善の徴候を示すので、それまでに網赤血球や好中球の増加が全くみられない例に対してはプリモボラン 10mg～20mg/日を併用する【Ⅵ】。男性化のため蛋白同化ステロイドを使用しにくい女性患者に対しては、状況が許せばダナゾール（保険適応外）200～300mg/日を投与する。

トロンボポエチン受容体作動薬であるエルトロンボパグの免疫抑制療法不応性重症再生不良性貧血への適応が既に承認されている[113, 114]。Clonal evolution への影響が懸念されているが、今後日本でも承認されることが期待されている。

d-1. 二度目の ATG 療法

ヨーロッパの検討では、初回のウマ ATG(hATG)後 3 ヶ月までに反応が得られなかった患者に対して 2

回目のリンフォグロブリン[115]またはウサギ ATG(rATG:サイモグロブリン)[116]を投与することにより、それぞれ 64 %、77 %の患者に寛解が得られることが示されている。一方で、米国からは hATG＋CsA 不応例に対する rATG＋CsA の奏効率は 30%と報告されており、初回 hATG 療法に効果が認められた再発例に対する rATG 療法の奏効率 65%に比べて低いことが指摘されている[111]。

日本では、初回 ATG＋CsA 無効例に対する ATG 再投与と非血縁ドナーからの移植の生存率が小児再生不良性貧血治療研究会で比較され、ATG 再投与例の 5 年生存率（9.5%）は URBMT 後の生存率（83.9%）に比べて有意に低かった[117]。また、「特発性造血障害に関する研究班」参加施設を対象として浦部らが行った全国調査でも、初回 ATG 無効例における ATG 再投与の有効率は 17%（2/12）であった。一方、ゼットブリンの市販後調査では、リンフォグロブリン無効例におけるゼットブリンの有効率も同様に 17%（3/18）と低値であった。したがって、サイモグロブリン無効例に対して二度目の ATG 療法を行う際には、初回 ATG 療法後に何らかの改善の徴候が見られた例を対象として、臨床試験として実施すべきである【Ⅳ】。初回の免疫抑制療法では ATG 後 3 ヶ月までに奏効の徴候がみられる例が多いが、rATG では最初の改善の徴候がみられるまでに 3 ヶ月以上かかる例もかなりあるので、二度目の ATG を行うまで少なくとも 6 ヶ月は待つべきである【Ⅳ】。

d-2. 蛋白同化ステロイドの追加投与

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

状況が許せばダナゾール 300mg/日分 3（保険適応外）を投与する【Ⅳ】。ダナゾールには、プリモボランに比べて男性化の副作用が弱く、効果発現までの期間が短いという特長がある。金沢大学病院と関連施設における経験では、免疫抑制療法が無効であった女性患者における有効率は約 50%であった。「特発性造血障害に関する研究班」における臨床試験では、評価可能な 12 例中男性患者 2 例（17%）、女性患者 3 例（100%）、全体では 42%に血球数の上昇がみられた。12 週間の投与期間中、重篤な副作用はみられなかった[118]。

d-3. 非血縁ドナーからの骨髄移植

わが国では 10 歳未満の小児例を除いて HLA 一致非血縁ドナーからの骨髄移植の成績は 70%前後にとどまっている。ただし、発症から移植までの期間が短い例では生存率が高い傾向がみられている。特に発病後 2 年以内に移植を受けた例では、2 年以上経過した例に比べて有意に生存率が高い[119]。このため、これまでに述べた治療のすべてが無効と判断され、年齢や全身状態が許す場合には速やかにドナー検索を開始し、ドナーが得られれば移植を考慮する【Ⅳ】。

ドナーは、HLA の 8 座が DNA レベルですべて一致していることが望ましい【Ⅳ】。ただし、我が国の骨髄バンクを介した非血縁縁者間移植成績の解析によると、HLA 一致ドナーが見出せない場合でも、1 アレル不適合か、C, DRB1 及び DQB1 内のいずれか複数のアレルが不適合のドナーであればドナーとして許容できることが示されている[120]。

移植前処置は標準的なものは存在しないが、患者が 40 歳以下で、赤血球と血小板の輸血回数が 20 回以下の（ヘモクロマトーシスがない）場合には、これまでは主にシクロホスファミド 200mg/kg と ATG に低線量の TBI や TLI を追加したレジメンが用いられてきた[121]。しかし、至適な ATG の種類や量、TBI、TLI の量などについては十分には検討されていない。

日本人では移植後の急性 GVHD の頻度が低い分、拒絶のリスクが高いため、欧米で必要十分とされている 2Gy[106]の TBI では拒絶を防げない可能性がある。小児再生不良性貧血治療研究会では CY（200 mg/kg)＋TBI（5 Gy)＋ATG が用いられてきた。ただし、前述した岡本らの調査によると、日本人成人に対する CY＋ATG 後の HLA 適合同胞間移植では、拒絶や混合キメラに至る頻度が小児ほど高くはないようである。2 Gy を超える TBI は成人患者では毒性が強いので、至適照射線量については今後慎重に検討していく必要がある。また、アレムツズマブの追加は、非血縁ドナーからの移植であっても GVHD をほぼ完全に抑制できる可能性が示されている[122]。

最近では治療関連毒性を減らすためにフルダラビンを用いることにより CY を減らすレジメンが、非血縁ドナーからの移植においても主流となっている。~~最近の~~ EBMT の報告では、14 歳未満の患者では Flu（120mg/m^2）＋CY（1200mg/m^2）＋サイモグロブリン（7.5mg/kg)、14 歳以上の例に対してはこれに TBI(2 Gy)を加えた移植前処置の有用性が検討され、それぞれ 73%、79%の長期生存率が報告されている[119]。最近のイギリスのガイドラインでは、HLA DNA タイピングで 10/10 一致（HLA-A,B,C,DRB1,DQB1）の非

血縁ドナーの場合、Flu 120mg/m^2＋CY1200 mg/m^2＋ATG＋TBI 2Gy または Flu 120mg/m^2＋CY 1200mg/m^2＋アレムツズマブ、9/10 一致の場合は Flu＋CY＋アレムツズマブにも TBI 2Gy 追加することが推奨されている[98]。

日本では、再生不良性貧血に対する移植前処置として Flu の使用が承認されていないため、40 歳未満で輸血回数が少なく、ヘモクロマトーシスの所見が乏しい低リスク症例に対しては CY 200mg/kg＋サイモグロブリン 2.5-5.0g/kg＋TBI 2Gy が勧められる。しかし、40 歳以上またはヘモクロマトーシス所見を伴う高リスク症例に対しては Flu レジメンを考慮すべきである。Flu（25mg/m^2）＋CY（100mg/kg）＋TBI 2Gy を用いた小児再生不良性貧血治療研究会の経験では、完全なドナーキメリズムが得られていながら、晩期の生着不全に陥る頻度が高いことが報告されている（未発表データ）。日本人成人でも、CY ~~を~~100 mg/kgを用いた Flu レジメンでは、混合キメラを含めた晩期生着不全の頻度が高い傾向がみられている（未発表データ）。

一方、アメリカで行われた Flu 120mg/m^2＋CY＋ATG（rATG 9mg/kg または hATG 90mg/kg)＋TBI 2Gy レジメンにおける CY の至適用量に関する臨床試験では、150mg/kg の CY 投与は臓器毒性による治療関連死亡が高率であったため、この量のアームは中止され、50mg/kg または 100mg/kg の CY 投与が適切であると報告されている[123]。これに対して、韓国の Flu 移植では CY 60 mg/kg 2 日間が用いられており、これによる心毒性の増加や生着率の低下は報告されていない[124]。このため、日本人成人に対しては Flu（25 mg/m^2×4 日）＋CY（60mg/kg×2 日）＋TBI 2Gy にサイモグロブリン 2.5mg/kg×2 日の追加が勧められる【Ⅳ】。ただし、サイモグロブリン 2.5mg/kg×2 日（計 5 mg/kg）の day-3、day-2 投与は、日本人ではドナーT 細胞の *in vivo* パージングが強く起こりすぎるため、EB ウイルスによるリンパ増殖疾患やその他の重篤なウイルス感染症を誘発する可能性がある[125]。このため、投与量の減量や、day-5、day-4 などへの投与日の前倒しを考慮すべきであろう【Ⅵ】。

d-4. その他の代替ドナーからの骨髄移植

HLA 一致同胞や HLA アリル一致非血縁ドナーが得られない場合の代替ドナーとして臍帯血が考慮され、日本の全国調査報告書によると再生不良性貧血に対する臍帯血移植の 5 年生存率は、16 歳未満で 72.5%、16 歳以上 40 歳未満で 75.2%、40 歳以上で 44.5%と報告されている[i)]。臍帯血を用いた Flu 前処置移植の成績は、急性発症の再不貧においては向上しつつあるが[108, 126]、罹病期間の長い再不貧例における治療成績は不明である。イギリスのガイドラインでも前処置についてコンセンサスはないとされるが、Flu＋CY 120mg/kg＋ATG＋TBI 2Gy＋Rituximab×1(day+5)が推奨されている[98]。また臍帯血は特に成人の場合、体重あたりの細胞数が少なく拒絶のリスクが高くなる。EBMT のデータでは凍結保存前の移植総有核細胞数 3.9×10^7/kg 以上が生着率と生存率に重要であるとされ[127]、細胞数の確保のため複数の臍帯血を用いた移植も試みられているが、慢性 GVHD のリスクが高く一般的ではない[128]。日本からの報告では、劇症型を含む重症再生不良性貧血 12 例に対して Flu 125mg/m^2＋melphalan 80mg/m^2＋TBI 4Gy と RIC としては強い前処置を用いてシングルユニットの臍帯血移植を行い、移植総有核細胞数中央値 2.50×10^7/kg、CD34 陽性細胞中央値 0.76×10^5/kg と細胞数はやや少ないにもかかわらず 11 名に生着が得られ、3 年生存率 83.3%と良好な結果が得られている[108]。

一方、近年 HLA 半合致移植が造血器腫瘍を中心に行われるようになってきている。前述したように、移植後大量 CY 法による HLA 半合移植を受けた造血器悪性腫瘍患者では、HLA 一致同胞ドナーからの移植後と遜色ない生着率が得られていることから、再生不良性貧血のような良性の疾患に対しても今後試みられていく可能性がある[110]。イギリスからの報告では IST 不応 3 名、再発 1 名、Graft failure 4 名（HLA 一致非血縁 3 名、臍帯血 1 名）の計 8 名に対して、Flu 150mg/m^2＋CY 29mg/kg＋TBI 2Gy を前処置後、中央値で 6.2×10^6/kg の CD34 陽性細胞を含む末梢血幹細胞を移植し、GVHD 予防として移植後 day+3,+4 に CY 50mg/kg/日を投与するとともに tacrolimus と mycophenolate を用いた。ドナーHLA に対する抗体を持っていた 2 名を除く 6 名に生着が得られ、観察期間中央値 12.2 ヶ月ながら生着した 6 名全員が生存しており、急性 GVHD も grade II が 1 名に認められたのみであった[110]。前処置についてまだコンセンサスが得られているものはないが、イギリスのガイドラインでは上記の前処置が推奨されている[98]。造血幹細胞ソースとしては骨髄と T 細胞除去のない末梢血幹細胞で急性 GVHD の発症率（33% vs 25%）と慢性 GVHD の発症率（13% vs 13%）に差はなく、1 年無再発死亡率にも有意差はない（12% vs 22%）ことから、どちらを選択しても良いとされている[129]。

これらの代替ドナーからの移植は多施設による臨床試験として行い、その有用性を明らかにする必要がある【Ⅳ】

d-5. 免疫抑制療法が有効であったがその後再発した患者

初回 ATG 療法が有効であった例の約 3 割に再生不良性貧血の再発が認められる。ヨーロッパの成績

では、初回ウマ ATG(hATG)後再発例に対するリンフォグロブリンの有効率は 61％であった[130]。米国 NIH の成績では、初回 hATG 投与後の再発例に rATG（サイモグロブリン）投与した場合の奏効率は 65%と無効例(30%)と比較して良好であった[111]。浦部らの調査では、初回のリンフォグロブリンが有効であった 22 例の再発例のうち 10 例（45%）にリンフォグロブリンの再投与が有効であった。一方、同じく初回のリンフォグロブリン後に再発しゼットブリンを投与された 13 例のうち寛解が得られたのは 5 例(28%)であった。日本臓器社の市販後調査によれば、初回リンフォグロブリン投与後の再発例におけるゼットブリンの有効率は 40%（6/15）であった。ゼットブリンはウサギ血清使用例に対する投与は禁忌とされているので、サイモグロブリン療法後寛解となったのち再発した例に対してはサイモグロブリンを投与する【Ⅳ】。

d-6.　新規治療薬

近年トロンボポエチン受容体作動薬であるエルトロンボパグ(eltrombopag)が、免疫抑制療法(IST)不応性の重症再生不良性貧血に対して有効であることが示され、欧米ではすでに承認されている[113) 114)]。米国 NIH の臨床試験では 17 歳から 77 歳の IST 不応性重症再生不良性貧血患者 43 名に対してエルトロンボパグ 50mg/日−150mg/日が投与され、投与開始後 3-4 ヶ月で 40%(17/43)に複数の lineage の血球増加を含む反応が得られ、内服の継続により 3 系統すべての血球に反応が得られた症例が 7 例まで増加した。投与開始後 16 週の時点で反応が得られず内服中止となった 2 例は、その後に反応が得られ、最終的に 44%(19/43)に血液学的反応が得られている。血球回復の良好な 5 例についてはエルトロンボパグの減量・中止試験を行っており、観察期間中央値 13 ヶ月で血球数はいずれの症例でも維持されている。有害事象も可逆的なトランスアミナーゼ上昇以外は、薬の減量を要するものは出現せず、深部静脈血栓症もエルトロンボパグ投与中には認められなかった。TPO 受容体作動薬の投与により危惧された骨髄線維化は認められていないが、エルトロンボパグ投与開始後 3-13 ヶ月で 8 名（19%）に染色体異常が新たに確認され、その内 5 名に 7 番染色体異常が認められている。Clonal evolution を助長している可能性が懸念され、さらなる評価を必要とする[114)]。日本では難治例に対する治験と、初回治療例に対する ATG との併用効果を見る治験の両者が終了し、現在承認申請中である。また、もう一つの TPO 受容体作動薬であるロミプロスチムについても難治例に対する臨床第 III 相試験が 2016 年 12 月現在進行中である。

12. 予　後

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

1)　ヘモクロマトーシス

一部の重症例や発症後長期間を経過した患者は免疫抑制療法によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血を必要とする。赤血球輸血が度重なると糖尿病・心不全・肝障害などのヘモクロマトーシスの症状が現れる。心室性の不整脈にはとくに注意が必要である。経口鉄キレート薬デフェラシロクス（エクジェイド）は余剰鉄を便中に排泄させることで輸血後鉄過剰症を改善させる薬剤であるが、再生不良性貧血を対象とした臨床試験(EPIC study)でも、血清フェリチン値の低下に伴って ALT レベルも改善することが示された[74)]。さらに、EPIC study に登録された患者の中で IST が同時に行われていない血液学的評価可能な 24 例について解析したところ、血清フェリチン値の減少が著明であった 11 例(45.8%)に血液学的な部分奏効(Camitta 基準)が得られ、全例が輸血非依存性となっていた。ただし血球回復を認めた患者はいずれも非重症例であった[76)]。デフェラシロクスによりヘモクロマトーシスによる死亡は激減することが期待されている。

2)　二次性のクローン性異常

再生不良性貧血の一部の例は経過観察中に MDS や急性骨髄性白血病に移行することが知られている。免疫抑制療法により改善した長期生存患者の約 5〜10%が MDS、その一部が急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia、AML）に移行し、10〜15%が PNH に移行するとされている[18, 131)]。これに対して、わが国の小児再生不良性貧血治療研究会の成績では、109 例中 MDS か AML に移行した例は観察期間の中央値 72 ヶ月で 5 例（4.9%）のみであった[22)]。また、小峰班で行われた免疫抑制療法施行例の後方視的

検討でも、観察期間の中央値 34 ヶ月で MDS または AML に移行した例は 199 例中 2 例（1％）のみであった（山崎宏人ら、未発表データ）。したがってわが国の再生不良性貧血患者では欧米に比べて MDS・AML に移行する頻度が低い可能性がある。わが国の成人 101 例（G-CSF 非併用 50 例、併用 51 例）に対する免疫抑制療法の前方視的検討でも、観察期間中央値 52 ヶ月（G-CSF 非併用例）、54 カ月（G-CSF 併用例）で MDS または AML に移行した例は 3%（G-CSF 非併用例 1 例、G-CSF 併用例 2 例）のみであった [23]。

免疫抑制療法前の末梢血白血球におけるテロメア長が短い例はテロメア長が長い例に比べて、7 番染色体のモノソミーを含むクローン性疾患への移行率が高いことが報告されている [132]。

二次性 MDS の中では 7 番染色体のモノソミーを持つ MDS は極めて予後が悪い。7 番染色体の異常は、G-CSF を長期投与された患者や、発病時に汎血球減少が高度であった患者に出現しやすい [53]。したがって、このようなリスクの高い患者に対しては骨髄の染色体分析や、末梢血顆粒球を対象とした FISH 解析を定期的に行い、7 番染色体のモノソミーが検出された際には速やかに同種造血幹細胞移植を行う必要がある。

日米の共同研究で、後天性再生不良性貧血患者 439 名から得られた 668 検体を用いて体細胞遺伝子変異を経時的に解析し、クローン性造血の評価が行われた [20]。IST 後 6 ヶ月時点での検体について MDS や AML で認められる変異遺伝子を含む 106 の遺伝子を調べたところ 36%の患者に変異遺伝子が検出され、その中で高頻度の遺伝子は、*BCOR* と *BCORL1*（9.3%）、*PIG-A*（7.5%）、*DNMT3A*（8.4%）、*ASXL1*（6.2%）であった。また SNP array karyotyping では、13%の患者に 6pUPD(uniparental disomy of the 6p arm)を認め、その他-7、del(13q)などが検出された。これらの結果を合わせると 47%の症例でクローン性造血が認められた。さらに経時的に採取された検体について全エクソーム解析を行い、クローン性造血の推移について評価したところ、*PIG-A, BCOR, BCORL1* 変異クローンは減少または少ないままの傾向があり、その存在は IST に対する高い反応性と良好な生存率と関連していた。一方、*ASXL1, DNMT3A, RUNX1* 変異クローンは経時的に増加傾向があり、IST 後の生存率は低かった。*PIG-A, BCOR, BCORL1* 変異や HLA ハプロタイプが欠失している 6pUPD を持つクローンの増加は自己反応性 T 細胞の攻撃からエスケープする機序の存在を示唆している [38]。Clonal evolution の一端が明らかになってきたが、クローン性造血のダイナミクスは複雑で症例ごとに様々であり、未だ変異クローンの選択メカニズムは不明な点が多い。

13. 今後に残された問題点と将来展望

1） 疫　学

わが国における再生不良性貧血の年間新患者発生数が十分に把握されていないことが問題である。これを明らかにするためには、各都道府県から特定疾患として新規に申請された再生不良性貧血症例について、臨床個人調査票と（可能であれば主治医から得た）患者情報を吟味し、診断や治療の妥当性を検討することが望まれる。また日本血液学会で行われている血液疾患登録のデータを利用した疫学調査の進展も期待される。

2） 診　断

厚生労働科学研究費補助金「特発性造血障害に関する調査研究班」で行っている新規発症患者の全例登録、骨髄標本のセントラルレビューを通して診断の妥当性を検証する。また、免疫抑制療法に対する反応性や予後を推測するための新しいマーカーを同定する。

3） 治　療

① IST におけるサイモグロブリンの至適用量を決定する。
② 輸血非依存性の軽症・中等症例に対する CsA 早期投与の有用性を検証する。
③ 免疫抑制療法不応の再生不良性貧血に対する蛋白同化ステロイドの有効性を明らかにする。
④ 初回 ATG 不応例および再発例に対する ATG 再投与の有効性と安全性を明らかにする。
⑤ 照射レジメンにより造血幹細胞移植を受けた患者における二次発がんの実態を全国調査により明らかにする。
⑥ フルダラビンを基本前処置薬とする骨髄移植の有用性を明らかにする。
⑦ 移植前処置で用いる ATG の至適投与量および投与時期を明らかにする。
⑧ 移植前処置、特にフルダラビンレジメンの妊孕性への影響を明らかにする。
⑨ 移植前処置におけるアレムツズマブの GVHD 抑制効果と安全性の検証。
⑩ 難治性再生不良性貧血に対するエルトロンボパグおよびロミプロスチムの有用性と安全性を臨床試験によって明らかにする。

参考文献

1. **Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al: Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol 147: 43-70, 2009.**
2. **Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, et al: Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface. Leuk Res 31: 1461-1468, 2007.**
3. **Ando K, Tanaka Y, Hashimoto Y, et al: PNH-phenotype cells in patients with idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) with megakaryocytic hypoplasia and thrombocytopenia. Br J Haematol 150: 705-707, 2010.**
4. **Saito C, Ishiyama K, Yamazaki H, et al: Hypomegakaryocytic thrombocytopenia (HMT): an immune-mediated bone marrow failure characterized by an increased number of PNH-phenotype cells and high plasma thrombopoietin levels. Br J Haematol 175: 246-251, 2016.**
5. **Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM: International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. Blood 73: 391-396, 1989.**
6. **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 48: 63-70, 1976.**
7. **Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, et al: Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children. Ann Hematol 93: 747-752, 2014.**
8. 清水弘之，松下陽子，溝口秀昭：再生不良性貧血全国有病者数調査．厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班　平成五年度研究業績報告書，1994，pp 88-89.
9. 太田晶子、島田直樹．再生不良性貧血の罹患率の推計―臨床調査個人票の解析―．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　平成 25 年度総括・分担研究報告書．2014：77-81.
10. **Mary JY, Baumelou E, Guiguet M: Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. Blood 75: 1646-1653, 1990.**
11. **Montane E, Ibanez L, Vidal X, et al: Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. Haematologica 93: 518-523, 2008.**
12. **Issaragrisil S, Chansung K, Kaufman DW, et al: Aplastic anemia in rural Thailand: its association with grain farming and agricultural pesticide exposure. Aplastic Anemia Study Group. Am J Public Health 87: 1551-1554, 1997.**
13. **Garcia-Higuera I, Taniguchi T, Ganesan S, et al: Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. Mol Cell 7: 249-262, 2001.**
14. **Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, et al: Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. Blood 102: 916-918, 2003.**
15. **Young NS, Calado RT, Scheinberg P: Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 108: 2509-2519, 2006.**
16. **Awaya N, Rupert K, Bryant E, et al: Failure of adult marrow-derived stem cells to generate marrow stroma after successful hematopoietic stem cell transplantation. Exp Hematol 30: 937-942, 2002.**
17. **Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, et al: Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anemia. Exp Hematol 15: 1134-1139, 1987.**
18. **de Planque MM, Bacigalupo A, Wursch A, et al: Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin. Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). Br J Haematol 73: 121-126, 1989.**
19. **Ishiyama K, Chuhjo T, Wang H, et al: Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. Blood 102: 1211-1216, 2003.**
20. **Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al: Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. N Engl J Med 373: 35-47, 2015.**
21. **Hinterberger W, Rowlings PA, Hinterberger-Fischer M, et al: Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anemia. Ann Intern Med 126: 116-122, 1997.**
22. **Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al: 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.**
23. **Teramura M, Kimura A, Iwase S, et al: Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte**

globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. Blood 110: 1756-1761, 2007.

24. Nakao S, Yamaguchi M, Shiobara S, et al: Interferon-gamma gene expression in unstimulated bone marrow mononuclear cells predicts a good response to cyclosporine therapy in aplastic anemia. Blood 79: 2532-2535, 1992.

25. Nimer SD, Ireland P, Meshkinpour A, et al: An increased HLA DR2 frequency is seen in aplastic anemia patients. Blood 84: 923-927, 1994.

26. Nakao S, Takamatsu H, Chuhjo T, et al: Identification of a specific HLA class II haplotype strongly associated with susceptibility to cyclosporine-dependent aplastic anemia. Blood 84: 4257-4261, 1994.

27. Sugimori C, Yamazaki H, Feng X, et al: Roles of DRB1 *1501 and DRB1 *1502 in the pathogenesis of aplastic anemia. Exp Hematol 35: 13-20, 2007.

28. Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobohaci ML, et al: Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. Blood 85: 1354-1363, 1995.

29. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, et al: Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. Blood 107: 1308-1314, 2006.

30. Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan K, et al: Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. Proc Natl Acad Sci U S A 96: 5209-5214, 1999.

31. Hu R, Mukhina GL, Piantadosi S, et al: PIG-A mutations in normal hematopoiesis. Blood 105: 3848-3854, 2005.

32. Sugimori C, Mochizuki K, Qi Z, et al: Origin and fate of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. Br J Haematol 147: 102-112, 2009.

33. Zeng W, Nakao S, Takamatsu H, et al: 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.

34. Risitano AM, Maciejewski JP, Green S, et al: In-vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: molecular tracking of putatively pathogenetic T-cell clones by TCR beta-CDR3 sequencing. Lancet 364: 355-364, 2004.

35. Hirano N, Butler MO, Von Bergwelt-Baildon MS, et al: Autoantibodies frequently detected in patients with aplastic anemia. Blood 102: 4567-4575, 2003.

36. Feng X, Chuhjo T, Sugimori C, et al: 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.

37. Takamatsu H, Feng X, Chuhjo T, et al: Specific antibodies to moesin, a membrane-cytoskeleton linker protein, are frequently detected in patients with acquired aplastic anemia. Blood 109: 2514-2520, 2007.

38. Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, et al: Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. Blood 118: 6601-6609, 2011.

39. Maruyama H, Katagiri T, Kashiwase K, et al: Clinical significance and origin of leukocytes that lack HLA-A allele expression in patients with acquired aplastic anemia. Exp Hematol 44: 931-939 e933, 2016.

40. Otsubo H, Kaito K, Sekita T, et al: Mesalazine-associated severe aplastic anemia successfully treated with antithymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor. Int J Hematol 68: 445-448, 1998.

41. Wiesen A, Wiesen J, Limaye S, et al: Mesalazine-induced aplastic anemia. Am J Gastroenterol 104: 1063, 2009.

42. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, et al: Hepatitis-associated aplastic anemia. N Engl J Med 336: 1059-1064, 1997.

43. Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, et al: Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party. Br J Haematol 149: 890-895, 2010.

44. Osugi Y, Yagasaki H, Sako M, et al: Antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of 44 children with hepatitis associated aplastic anemia. Haematologica 92: 1687-1690, 2007.

45. Parker CJ: The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Exp Hematol 35: 523-533, 2007.

46. Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y, et al: Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Blood 108: 4232-4236, 2006.

47. **Sugimori C, Padron E, Caceres G, et al: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and concurrent JAK2(V617F) mutation. Blood Cancer J 2: e63, 2012.**
48. **Tominaga R, Katagiri T, Kataoka K, et al: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria induced by the occurrence of BCR-ABL in a PIGA mutant hematopoietic progenitor cell. Leukemia, 2015.**
49. **Sugimori N, Kondo Y, Shibayama M, et al: Aberrant increase in the immature platelet fraction in patients with myelodysplastic syndrome: a marker of karyotypic abnormalities associated with poor prognosis. Eur J Haematol 82: 54-60, 2009.**
50. **Shen W, Clemente MJ, Hosono N, et al: Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Clin Invest 124: 4529-4538, 2014.**
51. **Nishimura R, Mase S, Araki R, et al: Massive hyper-reactive hematopoietic nests in bilateral iliac bones in a patient with mild aplastic anemia. Pediatr Blood Cancer 61: 1903-1904, 2014.**
52. **Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, et al: Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. Blood 99: 3129-3135, 2002.**
53. **Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, et al: 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.**
54. **Ishiyama K, Karasawa M, Miyawaki S, et al: Aplastic anaemia with 13q-: a benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy. Br J Haematol 117: 747-750, 2002.**
55. **Geary CG, Harrison CJ, Philpott NJ, et al: Abnormal cytogenetic clones in patients with aplastic anaemia: response to immunosuppressive therapy. Br J Haematol 104: 271-274, 1999.**
56. **Hosokawa K, Katagiri T, Sugimori N, et al: Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO 'MDS-U' designation. Haematologica 97: 1845-1849, 2012.**
57. 楠本修也．MRI による骨髄病変の解析−再生不良性貧血と骨髄異形成症候群について．臨床血液 1992;33:423-9.
58. **Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al: Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom 78: 211-230, 2010.**
59. **Kulagin A, Lisukov I, Ivanova M, et al: Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study. Br J Haematol 164: 546-554, 2014.**
60. **Tutelman PR, Aubert G, Milner RA, et al: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype cells and leucocyte subset telomere length in childhood acquired aplastic anaemia. Br J Haematol 164: 717-721, 2014.**
61. **Narita A, Kojima S: Biomarkers for predicting clinical response to immunosuppressive therapy in aplastic anemia. Int J Hematol 104: 153-158, 2016.**
62. **Seiki Y, Sasaki Y, Hosokawa K, et al: Increased plasma thrombopoietin levels in patients with myelodysplastic syndrome: a reliable marker for a benign subset of bone marrow failure. Haematologica 98: 901-907, 2013.**
63. 不応性貧血（骨髄異形成症候群）の形態学的異形成に基づく診断確度区分と形態診断アトラス．朝長万左男、松田晃編．不応性貧血（骨髄異形成症候群）の形態学的診断基準作成のためのワーキンググループ．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（平成 19 年度）2007
64. **Dingli D, Luzzatto L, Pacheco JM: Neutral evolution in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Proc Natl Acad Sci U S A 105: 18496-18500, 2008.**
65. **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.**
66. **Price TH, Bowden RA, Boeckh M, et al: 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.**
67. **Ohsaka A, Kikuta A, Ohto H, et al: Guidelines for safety management of granulocyte transfusion in Japan. Int J Hematol 91: 201-208,**
68. **Sonoda Y, Yashige H, Fujii H, et al: 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.**
69. **Bessho M, Jinnai I, Hirashima K, 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.**
70. **Ohara A, Kojima S, Okamura J, et al: Evolution of myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukaemia in children with hepatitis-associated aplastic anaemia. Br J Haematol 116: 151-154, 2002.**

71. **Locasciulli A, Arcese W, Locatelli F, et al: Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy. Italian Aplastic Anaemia Study Group. Lancet 357: 43-44, 2001.**

72. **Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M, et al: Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. Haematologica 94: 712-719, 2009.**

73. **Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, et al: 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.**

74. **Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, et al: Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. Blood 116: 2448-2454, 2010.**

75. **Koh KN, Park M, Kim BE, et al: Restoration of hematopoiesis after iron chelation therapy with deferasirox in 2 children with severe aplastic anemia. J Pediatr Hematol Oncol 32: 611-614, 2010.**

76. **Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, et al: Hematologic responses in patients with aplastic anemia treated with deferasirox: a post hoc analysis from the EPIC study. Haematologica 98: 1045-1048, 2013.**

77. **Howard SC, Naidu PE, Hu XJ, et al: Natural history of moderate aplastic anemia in children. Pediatr Blood Cancer 43: 545-551, 2004.**

78. **Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, et al: Natural history of transfusion-independent non-severe aplastic anemia in children. Int J Hematol 89: 409-413, 2009.**

79. **Yamazaki H, Sugimori C, Chuhjo T, et al: Cyclosporine therapy for acquired aplastic anemia: predictive factors for the response and long-term prognosis. Int J Hematol 85: 186-190, 2007.**

80. **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.**

81. **Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al: Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med 365: 430-438, 2011.**

82. **Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al: Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. Blood 119: 5391-5396, 2012.**

83. **Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, et al: Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. Blood 121: 862-863, 2013.**

84. **Shin SH, Yoon JH, Yahng SA, et al: The efficacy of rabbit antithymocyte globulin with cyclosporine in comparison to horse antithymocyte globulin as a first-line treatment in adult patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. Ann Hematol 92: 817-824, 2013.**

85. **Vallejo C, Montesinos P, Polo M, et al: Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis. Ann Hematol 94: 947-954, 2015.**

86. **Zhang L, Jing L, Zhou K, et al: Rabbit antithymocyte globulin as first-line therapy for severe aplastic anemia. Exp Hematol 43: 286-294, 2015.**

87. **Chuncharunee S, Wong R, Rojnuckarin P, et al: Efficacy of rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment of severe aplastic anemia: an Asian multicenter retrospective study. Int J Hematol 104: 454-461, 2016.**

88. **Sakamoto T, Obara N, Kurita N, et al: Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia. Int J Hematol 98: 319-322, 2013.**

89. **Suzuki T, Kobayashi H, Kawasaki Y, et al: Efficacy of combination therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A as a first-line treatment in adult patients with aplastic anemia: a comparison of rabbit and horse formulations. Int J Hematol 104: 446-453, 2016.**

90. **Maschan MA, Novichkova G, Baidildine DD, et al: Horse ATG (ATGAM) versus rebbit 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.**

91. **Sangiolo D, Storb R, Deeg HJ, et al: Outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation from HLA-identical siblings for severe aplastic anemia in patients over 40 years of age. Biol Blood Marrow Transplant 16: 1411-1418, 2010.**

92. **Nihonzouketusaibou, 2016.**

93. **Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al: 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.**

94. **Saracco P, Quarello P, Iori AP, et al: Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. Br J Haematol 140: 197-205, 2008.**

95. **Marsh JC, Zomas A, Hows JM, et al: Avascular necrosis after treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone. Br J Haematol 84: 731-735, 1993.**
96. **Scheinberg P, Fischer SH, Li L, et al: Distinct EBV and CMV reactivation patterns following antibody-based immunosuppressive regimens in patients with severe aplastic anemia. Blood 109: 3219-3224, 2007.**
97. **Kroger N, Zabelina T, Renges H, et al: 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.**
98. **Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al: Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol 172: 187-207, 2016.**
99. **Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, et al: Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up. Br J Haematol 130: 747-751, 2005.**
100. **Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al: Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. Blood 109: 4582-4585, 2007.**
101. **Novitzky N, Thomas V, du Toit C, et al: Reduced-intensity conditioning for severe aplasia using fludarabine and CY followed by infusion of ex vivo T-cell-depleted grafts leads to excellent engraftment and absence of GVHD. Bone Marrow Transplant, 2008.**
102. **Marsh JC, Pearce RM, Koh MB, et al: Retrospective study of alemtuzumab vs ATG-based conditioning without irradiation for unrelated and matched sibling donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a study from the British Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant, 2013.**
103. **Kanda Y, Oshima K, Kako S, et al: In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. Am J Hematol 88: 294-300, 2013.**
104. **Maury S, Bacigalupo A, Anderlini P, et al: Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. Haematologica 94: 1312-1315, 2009.**
105. **Ramsay NK, Kim TH, McGlave P, et al: Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide conditioning prior to bone marrow transplantation for patients with severe aplastic anemia. Blood 62: 622-626, 1983.**
106. **Deeg HJ, Amylon ID, Harris RE, et al: 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.**
107. **Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, et al: Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. Blood 110: 1397-1400, 2007.**
108. **Yamamoto H, Kato D, Uchida N, et al: Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. Blood 117: 3240-3242, 2011.**
109. **O'Donghaile D, Childs RW, Leitman SF: Blood consult: granulocyte transfusions to treat invasive aspergillosis in a patient with severe aplastic anemia awaiting mismatched hematopoietic progenitor cell transplantation. Blood 119: 1353-1355, 2012.**
110. **Clay J, Kulasekararaj AG, Potter V, et al: Nonmyeloablative peripheral blood haploidentical stem cell transplantation for refractory severe aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant 20: 1711-1716, 2014.**
111. **Scheinberg P, Nunez O, Young NS: Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. Br J Haematol 133: 622-627, 2006.**
112. **Tichelli A, Socie G, Henry-Amar M, et al: Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. Ann Intern Med 130: 193-201, 1999.**
113. **Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al: Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med 367: 11-19, 2012.**
114. **Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al: Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood 123: 1818-1825, 2014.**
115. **Tichelli A, Passweg J, Nissen C, et al: Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. Br J Haematol 100: 393-400, 1998.**
116. **Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al: 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.

117. Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, et al: Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. Blood 111: 1054-1059, 2008.

118. Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, et al: Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. Am J Hematol 83: 387-389, 2008.

119. Bacigalupo A, Socie G, Lanino E, et al: Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT-SAA Working Party. Haematologica 95: 976-982, 2010.

120. Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, et al: Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. Blood 118: 3186-3190, 2011.

121. Kojima S, Matsuyama T, Kato S, et al: Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. Blood 100: 799-803, 2002.

122. Marsh JC, Gupta V, Lim Z, et al: Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. Blood 118: 2351-2357, 2011.

123. Tolar J, Deeg HJ, Arai S, et al: Fludarabine-based conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in severe aplastic anemia: early results of a cyclophosphamide dose deescalation study show life-threatening adverse events at predefined cyclophosphamide dose levels. Biol Blood Marrow Transplant 18: 1007-1011, 2012.

124. Lee JW, Cho BS, Lee SE, et al: The Outcome of Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplants with Total Body Irradiation (800 cGy) and Cyclophosphamide (120 mg/kg) in Adult Patients with Acquired Severe Aplastic Anemia. Biol Blood Marrow Transplant 17: 101-108, 2011.

125. Wakabayashi S, Ohashi K, Hanajiri R, et al: Rapidly progressive Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder unpredictable by weekly viral load monitoring. Intern Med 49: 931-935, 2010.

126. Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, et al: Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant 14: 1057-1063, 2008.

127. Peffault de Latour R, Purtill D, Ruggeri A, et al: Influence of nucleated cell dose on overall survival of unrelated cord blood transplantation for patients with severe acquired aplastic anemia: a study by eurocord and the aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 17: 78-85, 2011.

128. Ruggeri A, de Latour RP, Rocha V, et al: Double cord blood transplantation in patients with high risk bone marrow failure syndromes. Br J Haematol 143: 404-408, 2008.

129. Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, et al: Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant 20: 724-729, 2014.

130. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al: 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.

131. Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N, et al: Late clonal diseases of treated aplastic anemia. Semin Hematol 37: 91-101, 2000.

132. Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, et al: Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia. JAMA 304: 1358-1364, 2010.

赤芽球癆診療の参照ガイド改訂第 5 版

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班
主任研究者　荒井俊也

赤芽球癆診療の参照ガイド平成 28 年度改訂版ワーキンググループ

廣川　誠　秋田大学総合診療・検査診断学
藤島直仁　秋田大学医学部附属病院輸血部
澤田賢一　秋田大学
張替秀郎　東北大学血液免疫学
松田　晃　埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科
小松則夫　順天堂大学血液学
通山　薫　川崎医科大学検査診断学（病態解析学）
米村雄士　熊本大学医学部附属病院輸血・細胞治療部
中尾眞二　金沢大学細胞移植学
荒井俊也　東京大学血液腫瘍内科学
黒川峰夫　東京大学血液腫瘍内科学

2015 年 2 月 28 日改訂第 4 版
2017 年 2 月〇日改訂第 5 版

目次

１．緒言
２．定義（疾患概念）
３．診断基準
４．重症度分類
５．疫学的事項
６．病因と病態
７．臨床症状
８．診断の手順
９．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）初期治療
　　（２）免疫抑制薬による寛解導入療法
　　（３）免疫抑制療法の実際
　　（４）寛解維持療法
　３）続発性 PRCA の治療
　　（１）胸腺腫
　　（２）大顆粒リンパ球白血病
　　（３）悪性リンパ腫
　　（４）自己免疫疾患
　　（５）抗エリスロポエチン抗体
　　（６）ABO major 不適合同種造血幹細胞移植後赤芽球癆
　　（７）妊娠合併赤芽球癆
１０．難治性・再発例への対応
１１．治療管理に係わる事項について
１２．予後
１３．今度に残された問題点と将来展望
１４．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。先天性と後天性があり、先天性赤芽球癆として Diamond-Blackfan 貧血がある。後天性は臨床経過から急性と慢性に区分される。後天性慢性赤芽球癆は病因不明の特発性と基礎疾患を有する続発性に分類される（1,2)。後天性慢性赤芽球癆の年間罹病率は、再生不良性貧血の年間罹病率の約 7%と推定されている。再生不良性貧血の年間罹病率は人口 100 万人あたり 4.1 人と報告されている（3）。

後天性慢性赤芽球癆の病型は多様であることから、その原因によって治療効果が異なることは容易に想像される。しかしながら、それぞれの病型ごとの免疫抑制療法の有効率、寛解維持療法の要否、長期予後についてはほとんど明らかにされていなかった。厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班(小峰班・小澤班)は後天性慢性赤芽球癆に対する治療ガイドラインを作成することを最終的な目標として、日本における成人慢性赤芽球癆の病因、治療および長期予後を明らかにするべく、2004 年度と 2006 年度にアンケートによる全国調査を行った。その結果、185 例のヒトパルボウイルス B19 によらない後天性慢性赤芽球癆症例が集積され、国内外最大規模のコホートにおける解析が可能となった(4)。

赤芽球癆診療の参照ガイドは平成 17 年 3 月に初版が公表された(5)。この「赤芽球癆診療の参照ガイド改訂版（第 2 版）」は上述の特発性造血障害調査研究班による調査研究の成果を踏まえて改訂されたものである。特に、特発性赤芽球癆、胸腺腫合併赤芽球癆および大顆粒リンパ球白血病関連赤芽球癆の長期予後と寛解維持における免疫抑制療法継続の必要性が明らかにされたことは貴重な成果である（4,6,7,8)。本診療参照ガイドが臨床現場における decision making に役立つことを願うとともに、後天性慢性赤芽球癆の本態が解明され治療法がさらに進歩することを期待する。

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」（研究代表者　小澤敬也）の研究者を中心に、診療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に基づいて作業を進めた。ワーキンググループで作成された案は上記研究班の平成 22 年度合同班会議総会において提示され、検討の上承認された。

３）構成メンバー

「赤芽球癆診療の参照ガイド改訂版（第 2 版）」作成のためのワーキンググループのメンバーはタイトルページに示したとおりである。

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。後天性慢性赤芽球癆は極めて稀な疾患であるため、無作為前向き介入試験や前向きコホート研究は行われておらず、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。

AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)の evidence level の定義

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（比較研究や相関研究、ケースコントロール研究など）によるエビデンス
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、赤芽球癆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 年度に作成されたもの）

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）白血球数
（２）血小板数

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因診断を行う。
（１）病歴
（２）薬剤服用歴
（３）感染症の先行
（４）血清エリスロポエチン濃度を含む血液生化学検査
（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）リンパ球サブセット解析
（８）T 細胞抗原受容体（TCR）遺伝子の再構成
（９）ヒトパルボウイルス B19 を含むウイルス学検査
（１０）画像検査による胸腺腫、悪性腫瘍の検索

５）以下によって経過および病因による病型分類を行う。
（１）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。
（２）慢性：上記以外
（３）特発性：基礎疾患を認めない。
（４）続発性：先行または随伴する基礎疾患を認める。

４．重症度分類

重症度分類（慢性赤芽球癆を対象とする）

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

*シクロスポリンを含む各種の治療法に半年以上にわたり不応の初発例は stage 5（最重症)に区分する。

５．疫学的事項

赤芽球癆は稀な疾患で、我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 年間で赤芽球癆は 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）。１年間に新たに発生する再生不良性貧血の患者数は人口 100 万人あたり 4.1 人であることから、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 100 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。

病因別内訳は前述の特発性造血障害調査研究班で集積された解析可能な後天性慢性赤芽球癆 185 例のうち、特発性（39%）、胸腺腫（23%）、リンパ増殖性疾患(14%)の 3 病型で約 4 分の 3 を占めた。リンパ増殖性疾患 26 例のうち、大顆粒リンパ球白血病が 14 例、悪性リンパ腫が 8 例であった（4）（図１）。

６．病因と病態

赤芽球癆の病型は先天性と後天性に大きく分類され、その基礎疾患はさまざまである（1)。赤芽球癆発症の病態が不明な基礎疾患も少なくない。赤芽球癆の病因分類を表 1 に示した。先天性赤芽球癆として Diamond-Blackfan 貧血がある。その遺伝形式は一定せず、常染色体優性または劣性いずれの報告もある。25%の症例では、ribosomal protein S19（RSP19）をコードする 19 番染色体の q13.2 にミスセンス変異、ストップコドンの挿入、塩基の挿入や欠失などの異常を有し、Diamond-Blackfan 貧血の原因の一つと考えられている(9,10,11)。成人でみられる赤芽球癆の大部分は後天性である。

表 1. 赤芽球癆の病型・病因分類

先天性低形成性貧血（DBA）

後天性赤芽球癆

特発性

（続発性のつづき）

感染症

ヒト B19 パルボウイルス感染症

	ヒト免疫不全ウイルス感染症
続発性	HTLV-1 感染症
胸腺腫	伝染性単核球症
リンパ系腫瘍	ウイルス肝炎
大顆粒リンパ球白血病	流行性耳下腺炎
（顆粒リンパ球増多症）	
慢性リンパ性白血病	サイトメガロウイルス感染症
悪性リンパ腫	マイコプラズマ肺炎
多発性骨髄腫	髄膜炎菌血症
原発性マクログロブリン血症	ブドウ球菌血症
慢性骨髄性白血病	レシュマニア症
慢性特発性骨髄線維症	慢性溶血性貧血
本態性血小板血症	リウマチ性疾患
骨髄異形成症候群	全身性エリテマトーデス
急性リンパ性白血病	関節リウマチ
固形腫瘍	混合性結合組織病
胃癌	シェーグレン症候群
乳癌	薬剤・化学物質（表 2）
胆道癌	妊娠
肺扁平上皮癌	重症腎不全
皮膚上皮類癌	重症栄養失調
甲状腺癌	その他
腎細胞癌	ABO 不適合移植後
原発巣不明癌	血管免疫芽球性リンパ節症
カポジ肉腫	自己免疫性内分泌線機能低下症
	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, HTLV-1: Human T-cell lymphotropic virus type 1, EPO: erythropoietin（文献 1,2 を改変）

発症様式から急性型と慢性型があり、急性型として良く知られているのがヒトパルボウイルス B19 初感染による赤芽球癆である。赤芽球癆における急性と慢性の罹病期間に明確な基準はない。感染や薬剤による赤芽球癆の多くは急性の病態を呈し、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みられる。一方で、慢性赤芽球癆の代表である特発性と診

断された症例の 10～15%が全経過の中で自然寛解する（2)。したがって、赤芽球癆と診断した場合、被疑薬の中止とともに１か月間は可及的に免疫抑制剤などの積極的治療は控えて経過を観察するのが望ましく、感染の終息、原因の除去あるいは経過観察によって１か月以内に網赤血球の回復がみられ、それに引き続く貧血の改善が３か月以内に認められるものを急性赤芽球癆と定義するのが妥当と考えられる。後述するように、特発性赤芽球癆、胸腺腫合併赤芽球癆および大顆粒リンパ球性白血病に伴う赤芽球癆では長期に渡る免疫抑制療法が必要になるので、急性型と慢性型の鑑別は重要である。

赤芽球癆は種々の外因・内因により赤血球系造血前駆細胞の分化・増殖が阻害されることによって発生する（図２)。外的要因として有名なのが、ヒトパルボウイルス B19 と薬剤である。ヒトパルボウイルス B19 の細胞内エントリーに使われるウイルス受容体は赤血球 P 抗原であり、細胞障害のメカニズムはウイルスによる赤芽球系前駆細胞への直接障害と考えられている（12)。薬剤性赤芽球癆の原因として種々の薬剤が報告されているが、薬剤性赤芽球癆のメカニズムが造血前駆細胞に対する直接障害かどうかは必ずしも明らかではない。

赤芽球系前駆細胞に対する抗体、あるいは自己障害性リンパ球の存在が赤芽球癆の原因であることは古くから推察されてきた。抗体の関与が明らかなのは ABO major 不適合ドナーから造血幹細胞移植を受けた後に発生する赤芽球癆である（13)。抗体依存性赤芽球癆の類型として良く知られているのが、エリスロポエチン投与後に発生する抗エリスロポエチン抗体による赤芽球癆である(14,15)。

赤芽球癆における自己障害性リンパ球クローンの関与が明らかにされた証拠のひとつとして、Handgretinger らによって報告された大顆粒リンパ球白血病に伴う赤芽球癆の報告がある(16)。γδ型 T 細胞のクローナルな増殖による大顆粒リンパ球白血病に合併した赤芽球癆の症例において，腫瘍細胞が killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR)を発現していることが示された。KIR はナチュラルキラー(NK)細胞と一部のＴ細胞に発現し、自己の HLA class I 抗原をリガンドとする受容体である。標的細胞が抑制性 KIR と特異的に結合する HLA class I 抗原を発現するとき，NK 細胞の細胞障害機構は抑制される。患者のγδT 細胞は自己の赤芽球に対して細胞障害活性を示す一方で, 自己の CD34 陽性細胞に対しては溶解活性を示さなかった。ヒト赤芽球は成熟するにつれて HLA クラス I 発現が低下するが、顆粒球系細胞や巨核球系細胞は成熟に伴って HLA クラス I 抗原の発現は低下しないことが知られている。この赤芽球系特異的な HLA クラス I 抗原の発現低下により赤芽球癆の成立を説明できるとしている。

大顆粒リンパ球白血病の多くは慢性の経過をとり, 必ずしも生物学的な悪性を意味しない(17,18)。興味深いことに、特発性赤芽球癆や胸腺腫に合併した赤芽球癆にお

いてクローナルなT細胞の増加が報告されている(19,20,21)。したがって、特発性赤芽球癆のなかにもクローナルなT細胞増殖に続発したものが含まれている可能性がある。しかしながら、後天性慢性赤芽球癆における自己障害性リンパ球クローンとしてαβ型Ｔ細胞、γδ型Ｔ細胞、NK 細胞のいずれが主たる役割を演じているかは未だ明らかにされていない。

赤芽球癆の診断が骨髄異形成症候群発症の前になされることがあり、造血幹細胞の質的異常を基盤として発症する赤芽球癆が一部存在することが推定されている(22, 23)。明らかな染色体異常を有するものを赤芽球癆と呼ぶべきかどうかは意見が分かれると考えられるが、免疫抑制療法が無効な赤芽球癆症例のなかには造血幹細胞の質的異常が存在する可能性がある。

７．臨床症状

成人の場合、赤芽球癆と診断され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身体所見は乏しい。続発性の場合は基礎疾患に応じた身体所見と症状がみられる。多量の輸血を受けた患者では鉄過剰症による症状を呈する場合がある（1,2)。

８．診断の手順

末梢血液学的検査で正球性正色素性貧血と網赤血球の減少を認め、骨髄で赤芽球の著減を確認すれば赤芽球癆と診断できる。網赤血球は一般的に 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。通常白血球数と血小板数は正常であるが、続発性の場合には基礎疾患によって、特に大顆粒リンパ球白血病においてはリンパ球数異常を呈する場合がある。

前述のように、赤芽球癆には先天性と後天性があり、原因となる基礎疾患を認めない特発性と、様々な基礎疾患に合併する続発性がある（表１）（1）。後天性赤芽球癆の治療はその病型・病因により異なっている。したがって、赤芽球癆という診断名は症候群と同義であることを認識し、その病型と病因を診断することが治療方針を決定する上で重要である。

後天性赤芽球癆の診断において急性と慢性の鑑別は重要である。その理由は、急性には薬剤性やヒトパルボウイルスB19の急性感染症による self-limited なタイプの赤芽球癆が含まれ、慢性には維持免疫抑制療法を必要とする特発性赤芽球癆や胸腺腫･リンパ増殖性疾患にともなう続発性赤芽球癆が多く含まれるからである。
貧血の発症に先行する感染症の有無と薬剤服用歴の聴取は極めて重要である。もし被疑薬があれば中止ないしは他剤へ変更し、約１か月間の経過観察が必要である（表２）（5,24,25）。薬剤性赤芽球癆の原因としてフェニトイン、アザ

チオプリン、イソニアジド、そしてエリスロポエチンが有名である。最近使用頻度の高くなった薬剤としては抗 HIV 薬のジドブジン、免疫抑制剤の FK506 やミコフェノール酸、抗悪性腫瘍剤のフルダラビンやクラドリビンなどがある（26）。

表 2. PRCA の起因薬剤・原因物質

Allopurinol	Interferon-α
α-Methyldopa	Lamivudine
Aminopyrine	Leuprolide
Anagyrine	Linezolid
Arsphenamine	Maloprim(dapsone and pyrimethamine)
Azathioprine	Mepacrine
Benzene hexachloride	Methazolamide
Calomel	Mycophenolate mofetil
Carbamazepine	D-Penicillamine
Cephalothin	Penicillin
Chenopodium	Pentachlorophenol
Chroramphenicol	Phenobarbital
Chlormadinone	Phenylbutazone
Chlorpropamide	Procainamide
Cladribine	Rifampicin
Clopidogrel (76)	Salicylazosulfapyridine
Cotrimoxazole	Santonin
Diphenylhydantoin	Sodium dipropylacetate
Erythropoietin	Sodium valproate
Estrogens	Sulfasalazine
Fenbufen	Sulfathiazole
Fenoprofen	Sulfobromophthalein sodium
FK506	Sulindac
Fludarabine	Thiamphenicol
Gold	Tolbutamide
Halothane	Zidovudine

（文献 1 を改変）

エリスロポエチン以外の薬剤性や感染症によるものの場合、通常約３週間以内に貧血の改善がみられる。エリスロポエチンにより誘発された赤芽球癆の自然寛解は期待し難い（27）。この一か月間の待機期間は一見冗長に思われるが、

患者の受療依存性を決定する極めて重要な時間である。その理由については治療の項で述べる。

この待機期間に、画像検査による胸腺腫の有無、末梢血における大顆粒リンパ球数、リンパ球サブセット解析（CD4/CD8）、T細胞抗原受容体のクロナリティ、ヒトパルボウイルス B19 の DNA、自己抗体、血清エリスロポエチン濃度、固形腫瘍の有無などについて検索する（図３）。大顆粒リンパ球性白血病の一般的診断基準では末梢血において 2,000/μl 以上の顆粒リンパ球増多が 6 カ月以上持続することが要件であるが、クローン性が証明できれば顆粒リンパ球数は 2,000/μl 未満でも良い（17,28）。また必ずしも大きなリンパ球とは限らず、その 5%ではアズール顆粒に乏しいとされるので注意が必要である。CD4/CD8 比 1 未満は大顆粒リンパ球白血病の診断における簡便な指標であるが(29)、T細胞抗原受容体のクロナリティ解析は重要である。ヒトパルボウイルス B19 感染の初感染による赤芽球癆は、通常急性発症で self-limited であるが、免疫不全を合併するような患者、例えば HIV 感染症や臓器移植あるいは化学療法後などにおいて慢性化し、赤芽球癆を引き起こすことがある(30-34)。したがって、慢性型の赤芽球癆においてもヒトパルボウイルス B19 の DNA 検査を行うべきである。

９．治療法とその選択基準・第一選択となる治療法

１）急性赤芽球癆の治療

赤芽球癆の診断が得られたら全ての被疑薬を中止する。中止が困難な薬剤は作用機序の異なる他の薬剤への変更を試みる。ヒトパルボウイルス B19 感染症の場合は対症的に経過を観察する。薬剤性や感染性の場合、通常１～３週間で改善傾向が認められる(1,11)。

２）慢性赤芽球癆の治療

（１）初期治療

貧血が高度で日常生活が障害されている場合には赤血球輸血を考慮する。後天性赤芽球癆の病型別治療参照ガイドを図 4 に示す。赤芽球癆の診断から約１か月間の経過観察を行っても貧血が自然軽快しない場合や、基礎疾患の治療によって貧血が改善しない場合には免疫抑制薬の使用を考慮する（24,25）。治癒可能な基礎疾患としてパルボウイルス B19 持続感染症と悪性リンパ腫を挙げることができる。静注用ガンマグロブリンにはヒトパルボウイルス B19 に対する中和抗体が含まれており、臓器移植や HIV 感染症においてみられる慢性ヒトパルボウイルス B19 関連 PRCA に対して有効な治療法である（33,35）。赤芽球癆を同時発症した悪性リンパ腫において、原病に対して化学療法が有効であった場合、貧血の改善も期待される（8）。

（２）免疫抑制薬による寛解導入療法

後天性慢性赤芽球癆に対する免疫抑制療法は古くから行われている(1,2,36,37)。しかしながら、後天性慢性赤芽球癆は稀な疾患であることから、免疫抑制薬に関する無作為前向き介入試験、前向きコホート研究は行われておらず、それぞれの薬剤の優劣について確固たるエビデンスがあるわけではない。これまでに得られている赤芽球癆に対する免疫抑制療法のエビデンスを表３に示す。

表３．赤芽球癆に対する免疫抑制療法のエビデンス

報告者 (報告年)	対象	治療法	寛解導入奏効率
Clark (1984)	特発性 27 例 続発性 10 例	副腎皮質ステロイド 殺細胞薬 抗胸腺グロブリンなど	免疫抑制療法全体の効果 66% 殺細胞薬と副腎皮質ステロイドの併用 56%
Lacy (1996)	特発性 25 例 LGL 9 例 胸腺腫 4 例 慢性リンパ性白血病 4 例 非ホジキンリンパ腫 2 例 染色体異常 4 例	副腎皮質ステロイド シクロホスファミド シクロスポリンなど	副腎皮質ステロイド 31% シクロホスファミド 52% シクロスポリン 80%
Sawada (2007)	特発性 62 例	副腎皮質ステロイド シクロスポリン	副腎皮質ステロイド 60% シクロスポリン 74% 免疫抑制療法全体 94%
Go (2001)	LGL 白血病 15 例	副腎皮質ステロイド シクロホスファミド	副腎皮質ステロイド 50% シクロホスファミド 60%
Fujishima (2008)	LGL 白血病 14 例	シクロホスファミド シクロスポリン 副腎皮質ステロイド	シクロホスファミド 75% シクロスポリン 25% 副腎皮質ステロイド 0%
Thompson (2006)	胸腺腫 13 例	胸腺腫摘出術 種々の免疫抑制療法	完全寛解 31% 胸腺腫摘出術による貧血の改善 0%

Hirokawa (2008)	胸腺腫 41 例	副腎皮質ステロイド シクロスポリン	副腎皮質ステロイド 46% シクロスポリン 95%

寛解導入療法に用いられる免疫抑制薬として、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、シクロスポリン、抗胸腺グロブリン、脾臓摘出術、血漿交換療法、さらに最近では、抗 CD20 抗体や抗 CD52 抗体などのリンパ球に特異的に反応する抗体薬が報告されている（1, 38-40)。後天性慢性赤芽球癆に対する副腎皮質ステロイドおよびシクロスポリンの奏効率はそれぞれ 30～62%、65～87%である（表 4)。シクロホスファミドの奏効率は単剤で 7～20%、副腎皮質ステロイドとの併用で 46～56%と報告されている（2,36,41-44)。

表４．後天性慢性赤芽球癆の治療

薬剤	奏効率（%）	反応までの時間（中央値）	維持療法の必要性	無再発生存率	生存期間	報告者
副腎皮質ステロイド	30-62%	2.5 週	必要	33 か月（特発性）	14 年（中央値、特発性）	Clark (1984) Sawada (2007)
シクロスポリン	65-87%	12 週	必要	103 か月（特発性）	予測 10 年生存率 95%（特発性）	Sawada (2007)
シクロホスファミド	7-20%（副腎皮質ステロイドとの併用で 46-56%）	11 週	おそらく必要	53 か月（LGL 白血病）	予測 10 年生存率 86%	Fujishima (2008)

（文献 24 を改変）

特発性造血障害調査研究班による全国調査の結果、特発性赤芽球癆に対する初回寛解導入療法における奏効率はシクロスポリン 74% (n=31)、副腎皮質ステロイド 60% (n=20)、シクロスポリン+副腎皮質ステロイド 100% (n=4), シクロスポリン+蛋白同化ステロイド 100% (n=1), 副腎皮質ステロイド+蛋白同化ステロイド 100% (n=2)であった。再寛解導入療法を含めた免疫抑制療法の寛解導入奏効率は 94%であった(4)。胸腺腫合併赤芽球癆においては特発性赤芽球癆と同様にシクロスポリンが最も多く使われており、寛解導入奏効率は 95%であった(6)。大顆粒リンパ球白血病 14

例における免疫抑制剤の初回寛解導入奏効率は、シクロホスファミド 75%（n=8）、シクロスポリン 25%（n=4）、副腎皮質ステロイド 0%（n=2）であった（7）。

（３）免疫抑制療法の実際

①　副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは後天性慢性赤芽球癆の治療に最初に使われた免疫抑制薬である（2）。プレドニゾロンを経口で 1 mg/kg/日の用量で開始する。40%～67%の患者で 4 週間以内に寛解を得る（1, 4）。それゆえ、12 週を超える投与は推奨されない（1）。反応が得られ、ヘマトクリットが 35%に達したら注意深くプレドニゾロンを減量し、3～4 ヶ月後の中止を目指すとされているが、ほとんどの症例で維持量投与が必要である（1）。減量中に最小維持量を決定すべきであるとされるがその 80%は再発する。寛解期間中央値は 24 ヶ月である（1）。再発は薬剤中止後のみならず、薬剤減量中にも起こる（1, 4）。それにも関わらず副腎皮質ステロイドが従来、特に欧米において第一選択薬とされてきたのは、シクロスポリンが高薬価であることと、シクロスポリンの寛解維持効果、長期間投与時の有害事象などが不明であったからと推察される。ただし、腎障害などの副作用でシクロスポリンを使用し難い場合は今なお有用な薬剤である。

②　シクロスポリン

寛解導入療法において推奨されるシクロスポリンの用量は海外では 12 mg/kg/日が推奨されているが、日本人では毒性を考慮して 5～6mg/kg/日を用いる。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。トラフ値は 150～250ng/ml を目安に調節する（24）。特発性赤芽球癆において輸血が不要となるまでの期間は、2 週間以内 65%, 1 ヶ月以内 74%, 3 ヶ月以内 78%, 6 ヶ月以内 87%である（4）。そのためシクロスポリンは少なくとも 3 ヶ月継続し効果判定を行う。寛解維持のために必要なシクロスポリンの血中トラフ濃度は明らかではない。2 年以上寛解を維持している症例におけるシクロスポリン維持量は初期投与量の約 40%であった（4）。初期投与量の 50%程度まで減量した時期に貧血の再燃をみることが多いとされているので、寛解後は 3 カ月ごとに 10%ずつゆっくりと減量し、初期投与量の 50%前後では貧血の再燃に注意が必要で、それ以後はより慎重に減量を行なうべきである。ヘモグロビン正常域における網赤血球低下がシクロスポリン減量の臨界点と思われる【IV】。

③　シクロホスファミド

シクロホスファミドは赤芽球癆の治療に長い間用いられてきた殺細胞性免疫抑制薬である（1）。特に、大顆粒リンパ球白血病に伴う赤芽球癆において、シクロホスファミドの使用経験が報告されている（43）。シクロホスファミドは初期投与量として 50 ㎎/日から経口投与する（24）。少量のプレドニゾロン（～20

mg/日）との併用が推奨されている。毎週もしくは 2 週間ごとに増量し、最大150mg/日を維持し、白血球数および血小板数をみながら寛解を得るまで投与を継続するが、骨髄抑制（好中球数＜1,000/μl または血小板数<10 万/μl）が現れれば中止する。寛解が得られるまでの期間中央値はおよそ 11～12 週間である(2)【Ⅳ】。反応が得られた場合はまずプレドニゾロンから減量中止し、ついでシクロフォスファミドの減量中止を行なうとされる（1,2,36)。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。コリンエステラーゼ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(45)【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，シクロスポリンが使用可能な今日では非実際的である。

（４）寛解維持療法

副腎皮質ステロイド、シクロスポリンおよびシクロホスファミドはいずれも後天性慢性赤芽球癆に対する寛解導入療法として有効な薬剤であるが、多くの患者で寛解維持療法が必要であることも明らかにされた（4,6,7）。特発性赤芽球癆においてシクロスポリンは寛解導入療法および寛解維持療法の両者において有効であることが判明したが（図 5)、シクロスポリンの中止は再発と強く相関しており、寛解維持療法の継続を余儀なくされている実態が明らかとなった（図 6）(4)。また、胸腺腫合併赤芽球癆においても寛解維持のためにシクロスポリンの投与が多くの例においてなされている点は特発性と類似していた（6）。大顆粒リンパ球白血病に合併した赤芽球癆においてシクロホスファミドによる寛解維持療法を受けた後、同剤を中止した5例中2例において赤芽球癆の再燃をみている。またシクロスポリンによる維持療法を受けていた5例中2例において、同剤の減量中に赤芽球癆の再燃をみている。したがって、大顆粒リンパ球白血病に合併した赤芽球癆において寛解維持療法が中止可能であることを積極的に支持するエビデンスは得られなかった（7)。

寛解維持に最適な薬剤はその有効性のみならず、寛解維持に必要な投与量と投与期間、それにともなう有害事象の面から考慮しなければならない。シクロホスファミドの最大の懸念は、長期投与にともなう二次がんおよび生殖器毒性である。副腎皮質ステロイドの寛解維持効果は必ずしも良好ではなく、長期投与にともなう糖尿病、感染、骨折リスクの増大など生活の質に直接影響を与える有害事象がある。シクロスポリンの寛解維持効果は強力で、その長期投与で最も懸念される有害事象は悪性腫瘍の増加であるが、特発性造血障害調査研究班が集積した特発性および胸腺腫合併赤芽球癆のコホート中にシクロスポリンが直接、関連したと思われる悪性腫瘍の発生は明らかでなかった（4,6)。したがって、腎機能の悪化に注意は必要

であるが、寛解維持療法に推奨される薬剤は現時点においてはシクロスポリンであると考えられる【IV】。

３）続発性 PRCA の治療

（１）胸腺腫

特発性造血障害調査研究班の全国調査により収集された胸腺腫合併赤芽球癆 41 例中、胸腺摘出術の後に赤芽球癆を発症している症例が 16 例いることが判明した(6)。赤芽球癆に対する胸腺腫摘出術の有効率は1970～1980年代に25～38%と報告されたが(46,47)、最近報告された単一施設における50年間13例の解析結果では、手術の有効性が確認された症例は皆無であった(48)。したがって、赤芽球癆の治療における胸腺腫摘出術の役割は現時点において不明と言わざるを得ない。胸腺摘出術の役割は、赤芽球癆に対する治療というよりも、胸腺腫そのものに対する治療であると考えられる【IV】。

胸腺腫に合併した赤芽球癆はシクロスポリンに対して良好な反応性を示し、その 95%が 2 週間以内に輸血不要となったとの報告がある（7)。シクロスポリンが有効であった特発性赤芽球癆において、輸血が不要となるまでの期間は、2 週間以内 65%, 1 ヶ月以内 74%, 3 ヶ月以内 78%, 6 ヶ月以内 87%であったことから、胸腺腫に合併した赤芽球癆の病態は特発性と異なっている可能性が示唆される。

（２）大顆粒リンパ球白血病

大顆粒リンパ球白血病に対する標準的治療は確立されていないが、赤芽球癆を合併した大顆粒リンパ球性白血病に対するシクロホスファミド、シクロスポリン、副腎皮質ステロイドなどによる治療経験が報告されている。Go らが報告した 15 例の大顆粒リンパ球白血病に合併した赤芽球癆の解析によると、全例が何らかの免疫抑制療法に反応し、副腎皮質ステロイド併用シクロホスファミドに対する反応性は 50～60%で、シクロスポリンも同等の効果を有する（37)。

特発性造血障害調査研究班で集積した 14 例の大顆粒リンパ球白血病合併赤芽球癆の解析では、シクロホスファミドが投与された 8 例中 6 例に反応が得られ、シクロスポリン不応の 3 例に対してもシクロホスファミドが全例において有効であった（7)。一方シクロホスファミドあるいは副腎皮質ステロイドが無効であった症例に対してシクロスポリンが有効の場合もあり、シクロホスファミド、シクロスポリン、副腎皮質ステロイドのいずれを第一選択薬とするかは定まっていない。重度の好中球減少を伴う場合にはシクロスポリンを優先的に選択することも妥当であると考えられる。

（３）悪性リンパ腫

赤芽球癆を合併する悪性リンパ腫の病理組織型に一定の傾向はなく、ホジキンリンパ腫、B 細胞性非ホジキンリンパ腫、T 細胞性リンパ腫のいずれにおいても報告がある（49-51）。悪性リンパ腫と赤芽球癆発症の時間関係からみると 2 つの型、すなわち同時発症例とリンパ腫が先行して赤芽球癆が続発する症例とに分けられることが明らかとなった（8）。赤芽球癆を同時発症した悪性リンパ腫において、原病に対して化学療法が有効であった場合、貧血の改善も期待されることが国内外からの症例報告を始め、特発性造血障害調査研究班の調査によって明らかにされている（8）。また、他の病型と異なり、赤芽球癆に対する寛解維持療法は不要のことが多い（8）。悪性リンパ腫と赤芽球癆の同時発症例の中にはクームス試験陽性の症例も含まれていることから、自己抗体依存性のメカニズムによって発症する例が存在することを示唆している（52）。一方、リンパ腫が先行し、化学療法後に赤芽球癆を発症する症例の中にはヒトパルボウイルス B19 感染によるものがあり、γグロブリンの投与によって軽快することが報告されている（53-55）。リンパ球に作用する抗体薬を用いた化学療法の普及にともなってこのタイプの赤芽球癆が増加する可能性がある。したがって、化学療法後に発症した赤芽球癆においてヒトパルボウイルス B19 の DNA 検査は必須である。

（4）自己免疫疾患

リウマチ性疾患に続発する赤芽球癆は副腎皮質ステロイド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ステロイドパルス療法を選択する場合もあるが、無効の場合にはシクロスポリンを用いるべきである【Ⅳ】。

（5）抗エリスロポエチン（EPO）抗体による赤芽球癆

内因性の EPO に対する自己抗体の産生によって赤芽球癆が発生することは極めて稀である。1998 年～2004 年にかけて腎不全患者に対するヒト遺伝子組み換え EPO 製剤の投与により、ヨーロッパを中心に抗 EPO 抗体の出現による赤芽球癆が多発した。これまで 200 例以上の発症が確認されており、原因は EPO の抗原性そのものよりも特定のシリンジ製剤（Eprex®）の欠陥とその投与ルート（皮下注）にあることがほぼ明らかになっており、それらの改善により抗 EPO 抗体による赤芽球癆の発生は極めて稀となっている。ただし、Eprex®以外の製剤における赤芽球癆の発症も報告されており、その頻度は、年間 1 万人あたり皮下投与で 0.02-0.16 人、静脈内投与では 0.02 人である（56）。抗 EPO 抗体の産生によって腎不全患者に赤芽球癆が発症した場合、初期治療は全ての EPO 製剤の使用中止である。自然寛解は極めて稀であることからシクロスポリンなどを用いた免疫抑制療法が必要である（57）。また、腎不全患者では、抗 EPO 抗

体が消失しても内因性の EPO 産生が低下しているため貧血の改善は望めない。腎移植は極めて有効な治療手段であることが報告されている（57)。抗 EPO 抗体が検出されなくなった場合に、何らかの臨床的理由あるいは患者が強く希望する場合に、EPO 製剤の再投与を検討しても良いのではないかとの提案がヨーロッパの研究グループからなされている (58)。一方、合成 EPO 受容体リガンドである Hematide®は EPO とペプチド相同性を持たず、抗 EPO 抗体によって中和されないため、抗 EPO 抗体の産生による腎不全患者の赤芽球癆の治療薬として有望な薬剤であり、臨床への導入が期待されていたが（58)、重篤な過敏反応が認められたため、市場から撤退した(http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm340895.htm)。

(６) ABO major 不適合同種造血幹細胞移植後赤芽球癆

ABO major 不適合ドナーから同種造血幹細胞移植を受けた患者において、レシピエントに残存する不適合血球凝集素により赤血球造血の回復遅延がみられ、時に赤芽球癆を発症することが知られている(59)。血漿交換、免疫吸着、免疫抑制薬の急速減量、ドナーリンパ球輸注、副腎皮質ステロイド、エリスロポエチン、リツキシマブなどの有効例が症例報告として散見されるが(60-68)、標準的治療は確立されていなかったため、特発性造血障害調査研究班と日本造血細胞移植学会との共同で 2009 年度から調査研究が行われた。その結果、46 例の赤芽球癆合併例が集積された。後方視的コホート研究であり、解析対象症例数が多くないためその解釈には注意を要するが、少なくとも赤芽球癆に対する治療介入が赤血球系造血の回復に貢献することを支持するエビデンスは得られなかった(69)。したがって、現時点における移植後赤芽球癆に対する標準的マネジメントは輸血を中心とする保存的治療であると考えられる。

（７）妊娠合併赤芽球癆

妊娠に伴って稀に赤芽球癆が発生する。好発する妊娠週数は特にない。多くは分娩後 3 か月以内に自然寛解するが、次回の妊娠時に再発しやすいことが知られている（70)。発生機序は良くわかっていない。

１０．難治例・再発例への対応

シクロスポリンが無効の場合、投与量と投与期間が適正であったかどうかを検証し、さらに続発性の可能性、特に大顆粒リンパ球白血病の除外やヒトパルボウイルス B19 の持続感染の有無を確認する。また、再発例に対してはシクロスポリンや副腎皮質ステロイドの減量・中止の速度が適正であったか否かを確

認する。再発例の多くはシクロスポリンに反応するので、この場合もシクロスポリンが第一選択となる（4)。腎障害などの副作用でシクロスポリンが使用できない場合は、副腎皮質ホルモンやシクロホスファミドで寛解導入を試みる。寛解が得られた後の維持療法に難渋するが、腎障害を起こさない程度のシクロスポリンで寛解維持が可能かもしれない【Ⅳ】。

上記の薬剤を用いても難治の症例に対して、抗リンパ球グロブリンの有効性が報告されている(71)。また、研究的治療に属するが抗CD20抗体（rituximab）や抗CD52抗体（alemtuzumab, Campath-1H）の有効性が報告されている(38-40,72)。入院治療が必要で高価であること、また、大多数の症例で寛解後の維持療法が必要であることを念頭におくべきである。

１１．治療管理に係わる事項について

赤血球輸血依存例では輸血後鉄過剰症による肝障害、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ので、輸血後鉄過剰症に対する治療として鉄キレート療法を行う。副腎皮質ステロイド、シクロスポリンおよびシクロホスファミド使用時は易感染性を示すので、感染症の予防と治療が重要である。Pneumocystis 肺炎予防のために trimethoprim-sulfamethoxazole（ST 合剤）を 1 日 1 錠を連日、あるいは 1 週間に 3 回内服が推奨される（73)。

なお、基礎疾患に明らかな腫瘍を伴わない後天性慢性赤芽球癆は平成 27 年 7 月 1 日厚生労働省により新規に難病の指定を受けた。

１２．予後

本邦における特発性赤芽球癆の予測平均生存期間は 212.6 ヶ月、胸腺腫関連赤芽球癆および大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆の予測生存期間中央値はそれぞれ 142.1 ヵ月、147.8 ヵ月であり、これら 3 病因による赤芽球癆の生存期間は統計学的に有意差がないことが特発性造血障害班により明らかにされた(77)。わが国における 65 歳時の平均余命が男性 19 年、女性 24 年であることから、免疫抑制療法を受けた後天性慢性赤芽球癆の余命は日本人全体の平均より若干短いと思われる。主な死因は感染症と臓器不全であった。これらの慢性赤芽球癆の生存に関する予後不良因子は寛解導入療法不応および血液学的寛解を得た後の貧血再発であることも明らかにされた。したがって、後天性慢性赤芽球癆の予後を改善するためには、寛解導入療法不応症例における使用薬剤の用量・用法の再検討および診断の見直し、貧血を再燃させないための寛解維持療法の適正化、免疫抑制療法中の感染症の予防と治療、輸血依存例における鉄過剰症の予防と治療などが重要と考えられる。

１３．今後に残された問題点と将来展望

後天性慢性赤芽球癆の原因の約 70%を占める特発性、胸腺腫、大顆粒リンパ球白血病による赤芽球癆の全国調査により、いずれの病態においても免疫抑制療法は寛解導入および寛解維持において有効であることが判明したが、同時に維持療法を中止することの困難さも明らかにされた。免疫抑制薬の減量・中止にともなって再発することが少なくないので、治療を継続することが大切であることを患者に説明する必要がある。

後天性慢性赤芽球癆に対する治療薬の選択にあたっては、長期投与にともなう有害事象と再発抑制効果の両者の観点から第一選択薬を考慮する必要がある。それぞれの免疫抑制剤に特有の副作用と長期投与にともなう感染症、二次がん発症のリスクについてあらかじめ患者に説明しておくべきである。シクロスポリンは高価ではあるが、高い寛解導入奏効率と再発抑制効果があること、アルキル化剤のような明らかな二次がん誘発作用や生殖器毒性がないことから、少なくとも特発性および胸腺腫合併赤芽球癆において推奨される第一選択薬は現時点においてシクロスポリンであると考えられる。

寛解維持療法を不要とする新規治療法の開発は治療の毒性を考慮に入れて考える必要があろう。抗体薬を含む新規治療もまたシクロスポリンなどによる維持療法が必要な例が多く、現時点においては難治例に限られるべきと考える。輸血依存症例においては経口鉄キレート剤による除鉄療法の効果が期待される（74,75）。

１４．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

（１）後天性慢性赤芽球癆における前向きコホート研究

後天性慢性赤芽球癆の各病型の病態解明、特に特発性赤芽球癆と胸腺腫あるいは大顆粒リンパ球白血病にともなう赤芽球癆との病態の差異を明らかにすることは、寛解例における免疫抑制剤の中止の可否を判断するための臨床指標を同定し、寛解維持療法の終了を可能にするような新規治療法を開発するために重要である。後天性慢性赤芽球癆は希少疾病であるため、全国的な枠組みのなかで前例前向きに登録するコホート研究が必要と考えられる。特発性造血障害研究班は日本血液学会が行っている血液疾患登録事業の支援を受けて、後天性慢性赤芽球癆の前向き登録研究（PRCA206）を平成 28 年度に開始した。

参考文献

1. Dessypris EN, Lipton JM. Red cell aplasia. In: Greer JP, et al (eds). Wintrobe's Clinical Hematology, 11th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia and London: 1421-1427, 2004
2. Dessypris EN. Pure red cell aplasia. Baltimore and London, Johns Hopkins University Press, 1988
3. 清水弘之:臨床疫学分科会会長総括. 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. p. 49-50, 1994
4. Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, Tsurumi H, Nakao S, Urabe A, Omine M, Ozawa K; PRCA Collaborative Study Group. Long-term relapse-free survival and overall survival of patients with acquired primary idiopathic PRCA receiving cyclosporine A. A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. Haematologica 92: 1021-1028, 2007.
5. 澤田賢一, 浦部晶夫, 中尾眞二、ほか. 赤芽球診療の参照ガイド（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)、臨床血液 47: 316-330, 2006
6. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Nakao S, Urabe A, Dan K, Fujisawa S, Yonemura Y, Kawano F, Omine M, Ozawa K; PRCA Collaborative Study Group. Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: A Nationwide Cohort Study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. Haematologica 93: 27-33, 2008
7. Fujishima M, Sawada K, Hirokawa M, Oshimi K, Sugimoto K, Matsuda A, Teramura M, Karasawa M, Arai A, Yonemura Y, Nakao S, Urabe A, Omine M, Ozawa K; PRCA Collaborative Study Group. Long-term responses and outcomes following immunosuppressive therapy in large granular lymphocyte leukemia-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. Haematologica 93: 1555-1559, 2008
8. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Kawano F, Kimura A, Watanabe T, Arai A, Matsui T, Nakao S, Urabe A, Omine M, Ozawa K. Acquired pure red cell aplasia associated with malignant lymphomas: a nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. Am J Hematol 84: 144-148, 2009
9. Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, Pettersson M, Willig TN, Dianzani I,Ball S, Tchernia G, Klar J, Matsson H, Tentler D, Mohandas N, Carlsson B, Dahl N. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan

anaemia. Nat Genet 21: 169–175, 1999

10. Willig TN, Draptchinskaia N, Dianzani I, Ball S, Niemeyer C, Ramenghi U, Orfali K, Gustavsson P, Garelli E, Brusco A, Tiemann C, Pérignon JL, Bouchier C, Cicchiello L, Dahl N, Mohandas N, Tchernia G. Mutations in ribosomal protein S19 gene and diamond blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. Blood 94: 4294–4306, 1999
11. Fisch P, Handgretinger R, Schaefer HE. Pure red cell aplasia. Brit J Haematol 111: 1010-1022, 2000
12. Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. Science 262: 114-117, 1993
13. Gmur JP, Burger J, Schaffner A, Neftel K, Oelz O, Frey D, Metaxas M. Pure red cell aplasia of long duration complicating major ABO-incompatible bone marrow transplantation. Blood 75: 290-295, 1990
14. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, Varet B, Mayeux P. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med 14: 469-475, 2002
15. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR, Rossert J, Luminari S, Evens AM, Locatelli F, Belknap SM, McKoy JM, Lyons EA, Kim B, Sharma R, Costello S, Toffelmire EB, Wells GA, Messner HA, Yarnold PR, Trifilio SM, Raisch DW, Kuzel TM, Nissenson A, Lim LC, Tallman MS, Casadevall N. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. Blood 106: 3343-3347, 2005 .
16. Handgretinger R, Geiselhart A, Moris A, Grau R, Teuffel O, Bethge W, Kanz L, Fisch P. Pure red-cell aplasia associated with clonal expansion of granular lymphocytes expressing killer-cell inhibitory receptors. N Engl J Med 340: 278-284, 1999
17. Oshimi K, Yamada O, Kaneko T, Nishinarita S, Iizuka Y, Urabe A, Inamori T, Asano S, Takahashi S, Hattori M, et al. Laboratory findings and clinical courses of 33 patients with granular lymphocyte-proliferative disorders. Leukemia; 7:782-788, 1993
18. Chan WC, Foucar K, Morice WG, Catovsky D. T-cell large granular lymphocytic leukaemia. In: Swerdlow SH et al (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition, IARC, Lyon: 272-273, 2008
19. Masuda M, Saitoh H, Mizoguchi H. Clonality of acquired primary pure red cell

aplasia. Am J Hematol 62: 193-195, 1999
20. Masuda M, Arai Y, Okamura T, Mizoguchi H. Pure red cell aplasia with thymoma: Evidence of T-cell clonal disorder. Am J Hematol 54: 324-328, 1997
21. Fujishima N, Hirokawa M, Fujishima M, Wada C, Toyoshima I, Watanabe S, Sawada K. Oligoclonal T cell expansion in blood but not in the thymus from a patient with thymoma-associated pure red cell aplasia. Haematologica 2006; 91:ECR47.
22. García-Suárez J, Pascual T, Muñoz MA, Herrero B, Pardo A. Myelodysplastic syndrome with erythroid hypoplasia/aplasia: a case report and review of the literature. Am J Hematol. 1998; 58: 319-325.
23. Yamauchi T, Shirasaki H, Kuwata A, Yamashita T, Imamura S, Tsutani H, Ueda T. Pure red cell aplasia developing into myeloproliferation with myelodysplasia and subsequent leukemia after cyclosporine A therapy. Int J Hematol 75: 514-518, 2002.
24. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. Brit J Haematol 142: 505-514, 2008
25. Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N. Diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia. Hematol Oncol Clin North Am 23: 249-259, 2009.
26. Engelen W, Verpooten GA, Van der Planken M, Helbert MF, Bosmans JL, De Broe ME. 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
27. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, Krüger A, Eckardt KU, Macdougall IC. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. Lancet 363: 1768-1771、2004
28. Kwong YL, Wong KF. Association of pure red cell aplasia with T large granular lymphocyte leukemia. J Clin Pathol 51: 672-675, 1998
29. Masuda M, Teramura M, Matsuda A, Bessho M, Shimamoto T, Ohyashiki K, Omine M, Motoji T, Mizoguchi H. Clonal T cells of pure red-cell aplasia. Am J Hematol 79: 332-333, 2005
30. Ramratnam B, Gollerkeri A, Schiffman FJ, Rintels P, Flanigan TP. Management of persistent B 19 parvovirus infection in AIDS. Br J Haematol 91: 90-92, 1995
31. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, Berry JM, Antunez-de-Mayolo J, Astrow A, Cohen R, Halperin I, King L, Mintzer D, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. Ann Intern Med 113: 926-933, 1990

32. Wong TY, Chan PK, Leung CB, Szeto CC, Tam JS, Li PK. Parvovirus B19 infection causing red cell aplasia in renal transplantation on tacrolimus. Am J Kidney Dis 34: 1132-1136, 1999
33. Moudgil A, Shidban H, Nast CC, Bagga A, Aswad S, Graham SL, Mendez R, Jordan SC. Parvovirus B19 infection-related complications in renal transplant recipients: treatment with intravenous immunoglobulin. Transplantation 64: 1847-1850, 1997
34. Song KW, Mollee P, Patterson B, Brien W, Crump M. Pure red cell aplasia due to parvovirus following treatment with CHOP and rituximab for B-cell lymphoma. Br J Haematol 119: 125-127, 2002
35. Koduri PR, Kumapley R, Valladares J, Teter C. Chronic pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in AIDS: Use of intravenous immunoglobulin-A report of eight patients. Am J Hematol 61: 16-20, 1999
36. 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
37. Go RS, Li CY, Tefferi A, Phyliky RL. Acquired pure red cell aplasia associated with lymphoproliferative disease of granular T lymphocytes. Blood 98: 483-485, 2001
38. Zecca M, Stefano P, Nobili B, Locatelli F. Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immune-mediated, pure red cell aplasia and hemolytic anemia. Blood 97: 3995-3997, 2001
39. Willis F, Marsh JC, Bevan DH, Killick SB, Lucas G, Griffiths R, Ouwehand W, Hale G, Waldmann H, Gordon-Smith EC. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. Br J Haematol 114: 891-898, 2001
40. 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
41. Raghavachar A. Pure red cell aplasia: Review of treatment and proposal for a treatment strategy. Blut 61: 47-51, 1990
42. Marmont AM. Therapy of pure red cell aplasia. Semin Hematol 28: 285-297, 1991
43. 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
44. Mamiya S, Itoh T, Miura AB. Acquired pure red cell aplasia in Japan. Eur J Haematol 59: 199-205, 1997

45. Imai H, Kodama T, Yasuda T, Nakamoto Y, Miura AB. Inverse relationship between serum cholinesterase activity and the administration of cyclophosphamide: an index of cyclophosphamide therapy. Nephrol Dial Transplant 9: 1240-1249, 1994
46. Zeok J, Todd EP, Dillon M, DeSimone P, Utley JR. The role of thymectomy in red cell aplasia. Ann Thorac Surg 28: 257-260, 1979
47. Masaoka A, Hashimoto T, Shibata K, Yamakawa Y, Nakamae K, Iizuka M. Thymomas associated with pure red cell aplasia. Histologic and follow-up studies. Cancer 64: 1872-1878, 1989
48. Thompson CA, Steensma DP. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience. Brit J Haematol 135: 405-407, 2006
49. Morgan E, Pang KM, Goldwasser E. Hodgkin disease and red cell aplasia. Am J Hematol 5: 71-75, 1978
50. Narra K, Borghaei H, Al-Saleem T, Hoglund M, Smith MR. Pure red cell aplasia in B-cell lymphoproliferative disorder treated with rituximab: report of two cases and review of the literature. Leuk Res 30: 109-114, 2006
51. Tsujimura H, Sakai C, Takagi T. Pure red cell aplasia complicated by angioimmunoblastic T-cell lymphoma: humoral factor plays a main role in the inhibition of erythropoiesis from CD34(+) progenitor cells. Am J Hematol 62: 259-260, 1999
52. Katayama H, Takeuchi M, Yoshino T, Munemasa M, Tada A, Soda R, Takahashi K. Epstein-Barr virus associated diffuse large B-cell lymphoma complicated by autoimmune hemolytic anemia and pure red cell aplasia. Leuk Lymphoma 42: 539-542, 2001
53. Sharma VR, Fleming DR, Slone SP. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. Blood 2000; 96: 1184-1186. Song KW, Mollee P, Patterson B, Brien W, Crump M. Pure red cell aplasia due to parvovirus following treatment with CHOP and rituximab for B-cell lymphoma. Br J Haematol 119: 125-127, 2002
54. Herbert KE, Prince HM, Westerman DA. Pure red-cell aplasia due to parvovirus B19 infection in a patient treated with alemtuzumab. Blood 101: 1654, 2003
55. Isobe Y, Sugimoto K, Shiraki Y, Nishitani M, Koike K, Oshimi K. Successful high-titer immunoglobulin therapy for persistent parvovirus B19 infection in a lymphoma patient treated with rituximab-combined chemotherapy. Am J Hematol 77: 370-373, 2004
56. Cournoyer D, Toffelmire EB, Wells GA, Barber DL, Barrett BJ, Delage R, Forrest

DL, Gagnon RF, Harvey EA, Laneuville P, Patterson BJ, Poon MC, Posen GA, Messner HA; Canadian PRCA Focus Group. Anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products: recommendations for minimization of risk. J Am Soc Nephrol 15: 2728-2734, 2004

57. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR, Rossert J, Luminari S, Evens AM, Locatelli F, Belknap SM, McKoy JM, Lyons EA, Kim B, Sharma R, Costello S, Toffelmire EB, Wells GA, Messner HA, Yarnold PR, Trifilio SM, Raisch DW, Kuzel TM, Nissenson A, Lim LC, Tallman MS, Casadevall N. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. Blood 106: 3343-3347, 2005
58. Rossert J, Macdougall I, Casadevall N. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA) treatment and re-treatment: multiple options. Nephrol Dial transplant 2005;20 Suppl 4:iv23-26.
59. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, Stead RB, Duliege AM, Froissart M, Eckardt KU. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. N Engl J Med 361:1848-1855, 2009
60. Gmur JP, Burger J, Schaffner A, Neftel K, Oelz O, Frey D, Metaxas M. Pure red cell aplasia of long duration complicating major ABO-incompatible bone marrow transplantation. Blood 75: 290-295, 1990
61. Yamaguchi M, Sakai K, Murata R, Ueda M. Treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible peripheral blood stem cell transplantation by induction of chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant 30:539-541, 2002
62. Ohashi K, Akiyama H, Takamoto S, Tanikawa S, Sakamaki H, Onozawa Y. Treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible bone marrow transplantation resistant to erythropoietin. Bone Marrow Transplantation Team. Bone Marrow Transplant 13:335-336, 1994
63. Yang MH, Hsu HC. Pure red cell aplasia after ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation in severe aplastic anemia with response to steroids: a case report and literature review. Ann Hematol 80:299-301, 2001
64. Verholen F, Stalder M, Helg C, Chalandon Y. Resistant pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation with major ABO mismatch treated by escalating dose donor leukocyte infusion. Eur J Haematol 73:441-446, 2004
65. Maschan AA, Skorobogatova EV, Balashov DN, Pashanov ED, Trakhtman PE, Schipitzina IP, Skvortsova YV, Rumiantzev AG. Successful treatment of pure red

cell aplasia with a single dose of rituximab in a child after major ABO incompatible peripheral blood allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 30:405-407, 2002

66. Heyll A, Aul C, Runde V, Arning M, Schneider W, Wernet P. Treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible bone marrow transplantation with recombinant erythropoietin. Blood 77:906, 1991
67. Santamaria A, Sureda A, Martino R, Domingo-Albos A, Muniz-Diaz E, Brunet S. Successful treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible T cell-depleted bone marrow transplantation with erythropoietin. Bone Marrow Transplant 20:1105-1107, 1997
68. Rabitsch W, Knobl P, Prinz E, Keil F, Greinix H, Kalhs P, Worel N, Jansen M, Hörl WH, Derfler K. Prolonged red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: removal of persisting isohemagglutinins with Ig-Therasorb immunoadsorption. Bone Marrow Transplant 2003;32:1015-1019.
69. Hirokawa M, Fukuda T, Ohashi K, Hidaka M, Ichinohe T, Iwato K, Kanamori H, Murata M, Sakura T, Imamura M, Adachi S, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H: PRCA Collaborative Study Group. Efficacy and long-term outcome of treatment for pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from majorABO-incompatible donors. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19:1026-1032.
70. Choudry MA, Moffett BK, Laber DA. Pure red-cell aplasia secondary to pregnancy, characterization of a syndrome. Ann Hematol 2007;86:233-237.
71. Abkowitz JL, Powell JS, Nakamura JM, Kadin ME, Adamson JW. Pure red cell aplasia: response to therapy with anti- thymocyte globulin. Am J Hematol 23: 363–371, 1986
72. Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 99: 1092-1094, 2002
73. Thomas CF, Limper AH. Pneumocystic pneumonia. N Engl J Med 350: 2487-2498, 2004
74. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, Files B, Hassell K, Kelly P, Wilson F, Bernaudin F, Forni GL, Okpala I, Ressayre-Djaffer C, Alberti D, Holland J, Marks P, Fung E, Fischer R, Mueller BU, Coates T; Deferasirox in Sickle Cell Investigators. Deferasirox in Sickle Cell Investigators. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. Br J Haematol 136: 501-508,

2007

75. Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Nakao S, Ohyashiki K, Matsumura I, Kohgo Y, Niitsu Y, Kojima S, Ozawa K. Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. Int J Hematol 88: 30-35, 2008
76. Li G, Li ZQ, Yang QY, Yang JD. Acquired pure red cell aplasia due to treatment with clopidogrel: first case report. J Thromb Thrombolysis 2014;38:215-217.
77. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, Tsurumi H, Nakao S, Urabe A, Fujisawa S, Yonemura Y, Kawano F, Oshimi K, Sugimoto K, Matsuda A, Karasawa M, Arai A, Komatsu N, Harigae H, Omine M, Ozawa K, Kurokawa M. Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group. Br J Haematol 169: 879-886, 2015.

骨髄異形成症候群診療の参照ガイド
平成 28 年度改訂版

骨髄異形成症候群の診断基準と診療の参照ガイド
改訂版作成のためのワーキンググループ

(責任者)

宮﨑泰司　　長崎大学原爆後障害医療研究所

(メンバー：H28 年度改訂分)

市川　幹	獨協医科大学血液・腫瘍内科
小澤　敬也	東京大学医科学研究所附属病院
川端　浩	金沢医科大学血液免疫内科学
清井　仁	名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科
黒川　峰夫	東京大学医学部血液・腫瘍内科
小松　則夫	順天堂大学医学部内科学血液学講座
高折　晃史	京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学
千葉　滋	筑波大学血液病態制御医学分野
通山　薫	川崎医科大学医学部検査診断学
冨田　章裕	藤田保健衛生大学医学部血液内科学
南谷　泰仁	京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学
原田　浩徳	東京薬科大学生命科学部腫瘍医科学研究室
張替　秀郎	東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学
松田　晃	埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科
松村　到	近畿大学医学部血液・膠原病内科
宮﨑　泰司	長崎大学原爆後障害医療研究所

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班
研究代表者　荒井俊也

平成 29 年（2017 年）2 月

目次

1 章	緒言	3
2 章	疾患概念	3
3 章	診断	4
	1） 診断基準	4
	2） 鑑別診断	6
	3） 病型分類	9
	（1）FAB 分類	9
	（2）WHO 分類第 4 版と第 4 版改訂版	9
	（3）WHO 分類第 4 版/第 4 版改訂版で MDS に関係するもの	13
	（4）FAB 分類と WHO 分類第 4 版による診断での比較	16
	4） 重症度分類	16
4 章	病因・病態	17
5 章	疫学	21
6 章	臨床像	21
7 章	検査所見	21
	1） 末梢血液所見	21
	2） 骨髄所見	22
	3） 骨髄染色体核型所見と IPSS に基づく区分	23
	4） その他	24
8 章	予後	25
	1）International Prognostic Scoring System (IPSS)	25
	2）IPSS 以降に提唱された主な予後因子	27
	(1) WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)	27
	(2) M. D. Anderson がんセンターの予後予測システム	28
	(3) Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)	29
9 章	治療指針	31
	1）指針作成の根拠	31
	2） 層別化	31
	（1）エビデンスならびにエビデンスに基づいた勧告のレベル	28
	（2）リスクによる層別化	31
	3） 低リスク群骨髄異形成症候群	32
	4） 高リスク群骨髄異形成症候群	35
10 章	未解決の問題と将来展望	33
参考図表		39
参考文献		40

1章　緒言

骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes：MDS）は，異形成を伴う造血細胞の異常な増殖とアポトーシスによる細胞死によって特徴づけられる造血器腫瘍である．したがって、無効造血のために、典型的には、骨髄が（正～）過形成で末梢血は汎血球減少をきたす。また、MDS は骨髄不全症候群の一病型としても知られる。1982 年の French-American-British（FAB）分類は簡潔・明解な点が高く評価されてきた 1)．しかしその後，MDS の病態の解明が進むにつれ，MDS が非常に多様性に富んだ疾患群であることが明らかとなった．そのような背景のなか，2001 年に World Health Organization（WHO）分類第 3 版が 2)， 2008 年に WHO 分類第 4 版が出版され 3)，2016 年には第 4 版の改訂がなされた 4)。ここにはゲノム解析を含めた近年の病態解析の進歩が反映されており、今後、臨床の場に浸透して行くと思われる．なお，FAB 分類や WHO 分類を含め欧米の成書では，MDS 全体を表す場合，一つ一つの syndrome の集合という意味で myelodysplastic syndromes と複数形にしている．また，予後予測因子として FAB 分類に基づいた IPSS が提唱され広く用いられてきたが 5)，WHO 分類に基づいた WPSS が提唱され 6)、IPSS の改訂も行われている（revised IPSS, IPSS-R） 7)．また既存の治療法の見直しや新たな位置づけがなされるとともに，今までにない臨床効果が期待される薬物療法も登場してきている．そこで，現時点で得られている知見に基づいて，実際の診療を行う上で必要な情報を診療ガイドとしてまとめた．これが日常診療に役立てば幸いである．

2章　疾患概念

MDS は、1）無効造血、2）造血細胞の形態学的な異形成、3）末梢における血球減少、を特徴とする骨髄のクローン性腫瘍疾患であり、しばしば急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）へ移行する。MDS の病態は多岐にわたり、AML や骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasm: MPN）などの腫瘍性疾患や再生不良性貧血（aplastic anemia: AA）などの骨髄不全症候群との鑑別が必要となるが、鑑別困難な症例もときに認められる。MDS とその類縁疾患との鑑別のポイントを表 1 に示す。

2016 年の WHO 分類第 4 版改訂 4）では、形態学的な異形成の解釈と血球減少の評価が見直され、現在急速に集積されている遺伝子変異の情報が MDS の診断や分類に与える影響について言及している（後に詳述）。

MDS の診断において血球減少の影響は限定的であるため、今回の改訂では成人 MDS の診断は主に異形成の程度と芽球の割合とに依存するようになった。このため、“refractory anemia”や“refractory cytopenia”といった用語が除かれ、“MDS with single lineage dysplasia”や“MDS with multilineage dysplasia”に置き換えられた。一方、小児 MDS については改訂されていない。

また今回の改訂では、赤芽球系前駆細胞が骨髄有核細胞の 50%以上を占める場合の分類が大きく変更された。基本的に、芽球が骨髄の全有核細胞の割合のみで評価されるようになり、全有核細胞に対して 20%未満であれば、非赤芽球系細胞の 20%以上を占める場合でも MDS と診断されるようになった。

染色体においては、これまでと同様に、del(5q)だけが MDS に特異的な異常として独立している（MDS with isolated del(5q)）。また他の骨髄系腫瘍と同様に、MDS における遺伝子変異の情報は大量に蓄積されつつあり、MDS で高頻度に変異がみられる遺伝子として *SF3B1, TET2, SRSF2, ASXL1, DNMT3A, RUNX1, U2AF1, TP53, EZH2* が挙げられる。しかしながら、これらの後天的なクローン変異は健常高齢者でも認められることがあることから、今回の改訂ではこれら MDS に関連した遺伝子変異が存在するだけでは MDS の診断には十分でないとされている。

表 1　骨髄異形成症候群と類縁疾患

	血球減少	形態学的異形成	芽球比率
MDS	減少	あり	20%未満
MDS/MPN	様々、白血球は通常増加	あり	20%未満
MPN	一系統以上で増加	なし	20%未満

AML	白血球は様々、貧血・血小板減少あり	ときにあり	20%以上
AA	減少	ときにあり	5%未満

3章　診断

1）診断基準

MDS は AML，MPN，MDS/MPN，AA と連続的に接している．1982 年の French-American-British（FAB）グループによる MDS の疾患概念の提唱と分類 1）は，MDS を異形成という共通項で括り，かつ AML との境界や MDS 内の病型分類を芽球比率などで明瞭に区分することにより，MDS の理解と診療・研究の発展に大きく貢献した．その後，2001 年に造血・リンパ組織の腫瘍を包括的に分類した WHO 分類第 3 版 2）が公表された．しかし，WHO 分類第 3 版での MDS の病型分類 8）は，新規の分類というわけではなく，細胞形態学的診断に立脚している FAB 分類を基本的には踏襲し，一部に抗がん剤の治療歴の有無や染色体・遺伝子異常の情報を組み込んだものであった. WHO 分類第 3 版は 2008 年 に第 4 版 3）として改訂され，MDS の病型分類 9）にも若干の改訂があった．WHO 分類第 4 版改訂版が 2016 年に公表されたが、比較的小さな改訂であった 4)． FAB 分類と WHO 分類第 3 版/4 版改訂版では MDS, AML, MPN，ならびに MDS/MPN の境界は定義上異なっており，どちらの分類に従うかで MDS の診断基準は異なる．ここでの MDS の診断基準は，FAB 分類を踏襲した基準に，WHO 分類第 3 版に則して作成されている Working Conference on MDS 2006 のコンセンサスレポートの診断基準 10）を加味したものとした（表 2）.

表 2　不応性貧血(骨髄異形成症候群)の診断基準

厚生労働省　特発性造血障害に関する調査研究班（平成 28 年度改訂）

1. 臨床所見として、慢性貧血を主とするが、ときに出血傾向、発熱を認める。 症状を欠くこともある。
2. 末梢血で、1 血球系以上の持続的な血球減少を認めるが、骨髄異形成症候群（不応性貧血）の診断の際の血球減少とは、成人で、ヘモグロビン濃度 13g/dL 未満(男性)または 12g/dL 未満(女性), 好中球数 1,800/μL未満, 血小板数 15 万/μL未満を指す。特に 1 系統のみで、軽度の血球減少 [10g/dl<Hb<13g/dl(男性)/10g/dl<Hb<12g/dl(女性)、1500/μl<好中球数<1800/μl、10 万/μl<血小板数<15 万/μl] の場合には、これが骨髄異形成症候群（不応性貧血）に由来するかどうかを慎重に判断する必要がある。
3. 骨髄は正ないし過形成のことが多いが、低形成のこともある。

A. 必須基準（FAB 分類では、1）, 2）が、WHO 分類では、1)～4）が必須である）
   1） 末梢血と骨髄の芽球比率が 30%未満（WHO 分類では 20%未満）である。
   2） 血球減少や異形成の原因となる他の造血器あるいは非造血器疾患(表 3)が除外できる。
   3） 末梢血の単球数が 1×10^9/L 未満である。
   4） t(8;21)(q22；q22), t(15;17)(q22;q12), inv(16)(p13q22)または t(16;16)(p13;q22)の染色体異常を認めない。

B. 決定的基準
   1） 骨髄塗抹標本において異形成(表 4)が、異形成の程度の区分(表 5)で Low 以上である。
   2） 分染法、または fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法で骨髄異形成症候群が推測される染色体異常(表 6)を認める。

C. 補助基準
   1） 骨髄異形成症候群で認められる遺伝子変異が証明できる。（例、*TET2* 遺伝子変異、*DNMT3A* 遺伝子変異、*ASXL 1* 遺伝子変異、*SF3B1* 遺伝子変異、*TP53* 遺伝子変異など）
   2） 網羅的ゲノム解析で、ゲノム変異が証明できる。
   3） フローサイトメトリーで異常な形質を有する骨髄系細胞が証明できる。

診断に際しては、1.、2.、3.によって骨髄異形成症候群（不応性貧血）を疑う。
A の必須基準の 1) と 2) (WHO 分類では 1)～4)のすべて)を満たし、B の決定的基準の 1)(WHO 分類では 1) または 2)) を満たした場合、骨髄異形成症候群（不応性貧血）の診断が確定する。
A の必須基準の 1), 2) (WHO 分類では 1)～4)のすべて）を満たすが、B の決定的基準により、骨髄異形成症候群（不応性貧血）の診断が確定できない場合、あるいは典型的臨床像（例えば輸血依存性の大球性貧血など）である場合は、可能であれば C の補助基準を適用する。補助基準は骨髄異形成症候群（不応性貧血)、あるいは骨髄異形成症候群（不応性貧血）の疑いであることをしめす根拠となる。
補助基準の検査ができない場合や疑診例（idiopathic cytopenia of undetermined significance（ICUS）例を含む）は経過観察をし、適切な観察期間（通常 6 ヶ月）での検査を行う。

注１．ここでの WHO 分類とは、WHO 分類第 4 版改訂版を指す。
注２．骨髄異形成症候群（不応性貧血）と診断できるが、骨髄障害をきたす放射線治療や抗腫瘍薬の使用歴がある場合は原発性としない。
注３．ヘモグロビン濃度は高齢者の場合は 男性 12g/dL、女性 11g/dL 程度まで病的意義が明らかでないことがある。また、好中球数には人種差があり日本人の健常人では 1,800/μL 未満が相当数観察され 1,500/μL(程度)までは病的意義が明らかとは言えない可能性がある。さらに、血小板も 10 万/μL(程度)までは病的意義が明らかでないことがある。
注４．骨髄異形成症候群（不応性貧血）の末梢血と骨髄の芽球比率は FAB 分類では 30%未満、WHO 分類では 20%未満である。
注５．FAB 分類の慢性骨髄単球性白血病（CMML）は、WHO 分類では骨髄異形成症候群（不応性貧血）としない。
注６．WHO 分類第 4 版改訂版では、典型的な染色体異常があれば、形態学的異形成が骨髄異形成症候群（不応性貧血）の診断に必須ではない。

表 3　骨髄異形成症候群と鑑別すべき疾患と病態

疾患と病態
巨赤芽球性貧血（ビタミン B_{12}/葉酸欠乏）
血清エリスロポエチン欠乏
薬剤性血球減少症（薬剤起因性血液障害）
慢性肝疾患、肝硬変
脾機能亢進症（例：門脈圧亢進症、ゴーシェ病）
アルコール過剰摂取
重金属曝露（例：鉛、ヒ素）
銅欠乏
低栄養（膠様髄）
HIV 感染
Anemia of chronic disorders (感染、炎症、癌)
稀な貧血性疾患（例：congenital dyserythropoietic anemia）
自己免疫性血球減少症 （例：特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス）
血球貪食症候群
感染症
癌の骨髄転移
白血病（例：急性骨髄性白血病）
骨髄増殖性腫瘍（例：原発性骨髄線維症）
再生不良性貧血
発作性夜間ヘモグロビン尿症
Idiopathic cytopenia of undetermined significance
大顆粒リンパ性白血病
悪性リンパ腫
多発性骨髄腫

2）鑑別診断

慢性の血球減少を呈し，反応性の形態異常をきたしうる除外すべき疾患として，感染性疾患（結核，感染性心内膜炎，HIV 感染など），炎症性疾患（SLE，サルコイドーシス，炎症性腸疾患など），アルコール過剰摂取，薬剤性血球減少症（抗結核薬など），栄養障害（銅欠乏，葉酸欠乏など），肝疾患のほか，先天性の造血異常，悪性貧血，多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，血球貪食症候群などの造血器疾患があげられる（表 3）．MDS の診断に際しては，これらを慎重な病歴の聴取と身体所見，検査所見の検討により慎重に鑑別しなければならない．一方，“idiopathic cytopenia（s）of undetermined significance（ICUS）”10），特発性血小板減少性紫斑病，原発性骨髄線維症などは鑑別に経過観察を必要とすることがある．

表 4 特発性造血障害に関する調査研究班・不応性貧血（骨髄異形成症候群）の形態学的診断基準作成のためのワーキンググループによる異形成の分類（文献[11] [12]の一部改変）

カテゴリー A：骨髄異形成症候群に特異性が高い異形成
・Granulocytic series（好中球系）
hypo-segmented mature neutrophils (Pelger)：低分葉好中球（ペルゲル核異常）
degranulation (a- or hypogranular neutrophils: Hypo-Gr)：脱顆粒（無または低顆粒好中球）
・Megakaryocytic series（巨核球系）
micromegakaryocytes (mMgk)：微小巨核球
・Erythroid series（赤血球系）
ring sideroblasts (RS)：環状鉄芽球
カテゴリー B
・Granulocytic series（好中球系）
small size or unusually large size：小型または大型好中球
irregular hypersegmentation：過分葉核好中球
pseudo Chediak-Higashi granule：偽 Chediak-Higashi 顆粒
Auer rod：アウエル小体
・Megakaryocytic series（巨核球系）
non-lobulated nuclei：非分葉核
multiple, widely-separated nuclei：分離多核
・Erythroid series（赤血球系）
nucleus（核）
budding：核辺縁不整
internuclear bridging：核間(染色質)架橋
karyorrhexis：核崩壊像
multinuclearity：多核赤芽球
hyperlobation：過分葉核赤芽球
megaloblastoid change：巨赤芽球様変化
cytoplasm（細胞質）
vacuolization：空胞化
PAS positive：PAS 陽性

表 5 特発性造血障害に関する調査研究班・不応性貧血（骨髄異形成症候群）の形態学的診断基準作成のためのワーキンググループによる異形成の程度の区分（文献[11] [12]）

High
High は下記の 1 または 2 と定義する 1. Pelger≥10% または Hypo-Gr≥10% で、 mMgk≥10% 2. RS≥15%
Intermediate
2～3 系統で異形成（カテゴリー A と B の合計）≥10%
Low
1 系統で異形成 （カテゴリー A と B の合計）≥10%
Minimal
1～3 系統で異形成（カテゴリー A と B の合計）=1～9%

Pelger：hypo-segmented mature neutrophils 低分葉好中球
Hypo-Gr :degranulation (a- or hypogranular neutrophils)　脱顆粒好中球
mMgk：micromegakaryocytes　微小巨核球　RS: ring sideroblasts　環状鉄芽球

表 6 診断時に不応性貧血（骨髄異形成症候群）で認められる染色体異常（文献[8]）

染色体異常	MDS	t-MDS	染色体異常	MDS	t-MDS
不均衡型			均衡型		
+8*	10%		t(11;16)(q23;p13.3)		3%
-7 or del(7q)	10%	50%	t(3;21)(q26.2;q22.1)		2%
-5 or del(5q)	10%	40%	t(1;3)(p36.3;q21.2)	1%	
del(20q)*	5-8%		t(2;11)(p21;q23)	1%	
-Y*	5%		inv(3)(q21q26.2)	1%	
i(17q) or t(17p)	3-5%		t(6;9)(p23;p34)	1%	
-13 or del(13q)**	3%				
del(11q)	3%				
del(12p) or t(12p)	3%				
del(9q)	1-2%				
idic(X)(q13)	1-2%				

* 形態学的基準を満たさない場合は、これらの染色体異常の単独の存在のみでは不応性貧血（骨髄異形成症候群）と診断できない。それ以外の染色体異常は、原因不明の持続的血球減少がある場合は、形態異常が明らかでなくても、不応性貧血（骨髄異形成症候群）の可能性を示す根拠となる。
**WHO 分類第 4 版（文献[3]）では単独で MDS と診断する核型とされているが、13q-を持ち免疫抑制剤への反応が良好な再生不良性貧血の病型が報告されている[13]。

3）病型分類

(1)FAB 分類

従来より MDS の病型分類は FAB 分類に基づいていた．FAB 分類では MDS の病型分類は，骨髄および末梢血における芽球の比率，骨髄の環状鉄芽球の頻度，Auer 小体の有無，末梢血単球数で，不応性貧血（refractory anemia：RA），環状鉄芽球を伴う不応性貧血（refractory anemia with ring sideroblasts：RARS），芽球増加を伴う不応性貧血（refractory anemia with excess blasts：RAEB），移行期 RAEB（RAEB in transformation：RAEB-t），慢性骨髄単球性白血病（chronic myelomonocytic leukemia：CMML）に分けられる（表 7）．FAB 分類では骨髄での芽球比率が 30%未満のものを MDS と診断し，30%以上の場合は AML と診断する．また，骨髄全有核細胞（all marrow nucleated cells：ANC）の 50%以上を赤芽球が占めている場合には，非赤芽球系細胞（non-erythroid cells：NEC）での芽球比率が 30%以上の場合には AML-M6 と診断し，30%未満の場合のみ MDS の診断となる．なお，ANC，NEC の解釈については後述の「7．検査所見」を参照のこと．

FAB 分類では RA は末梢血単球数 1,000/μL 未満，末梢血の芽球は通常 1%未満，骨髄では芽球は 5%未満で環状鉄芽球が 15%未満と定義される．RARS は RA の芽球比率の基準を満たすもので，骨髄での環状鉄芽球が骨髄全有核細胞の 15%以上のものである．RAEB は末梢血単球数 1,000/μL 未満，末梢血の芽球は通常 5%未満，骨髄では芽球 5～19%，Auer 小体は認めない．Auer 小体がみられる場合は RAEB-t に分類される．RAEB-t は末梢血の芽球は通常 5%以上，骨髄では芽球 20～29%であり，Auer 小体がみられる場合もある．CMML の診断は通常，末梢血の単球数は 1,000/μL 以上で芽球は 5%未満，骨髄では芽球 20%未満である．

表 7　FAB 分類による骨髄異形成症候群の分類（文献[1]）

病型	末梢血所見	骨髄所見
RA	芽球 1 %未満 単球 1×10^9/l 未満	芽球 5%未満 環状鉄芽球 15%未満*
RARS	芽球 1 %未満 単球 1×10^9/l 未満	芽球 5%未満 環状鉄芽球 15%以上*
RAEB	芽球 5%未満 単球 1×10^9/l 未満	芽球 5～19% Auer 小体（-）
RAEB-t	芽球 5%以上 Auer 小体（±）	芽球 20～29% Auer 小体（±）
CMML	芽球 5%未満 単球 1×10^9/l 以上	芽球 20%未満

不応性貧血(refractory anemia, RA)、環状鉄芽球を伴う不応性貧血(refractory anemia with ringed sideroblasts , RARS)、芽球増加を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts, RAEB)、移行期の芽球増加を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts in transformation, RAEB-t)、慢性骨髄単球性白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)

* 骨髄全有核細胞に占める比率

(2)WHO 分類第 4 版と第 4 版改訂版

WHO 分類第 3 版では，各系統で異形成ありと判定する閾値は 10%であることが明示された．骨髄あるいは末梢血での芽球比率が 20%以上の場合は AML とすること，CMML が「骨髄異形成/骨髄増殖性疾患（myelodysplastic / myeloproliferative diseases：MDS/MPD）」のサブグループに組み込まれたことが FAB 分類からの大きな変更点であった．その他，WHO 分類第 3 版では RA および RARS が，異形成が多血球系に及ぶ場合は，多血球系異形成を伴う不応性血球減少症（refractory cytopenia with multilineage dysplasia：RCMD）および多血球系異形成と環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症（refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts：RCMD-RS）に細分類された．また，RAEB は骨髄での芽球比率などにより RAEB-1

と RAEB-2 に分割され，分類不能型骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome, unclassifiable : MDS-U）および染色体異常 del（5q）を伴う骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome associated with isolated del（5q）chromosome abnormality : 5q−syndrome）のカテゴリーが新設された．t（8 ; 21）（q22 ; q22）;（*RUNX1-RUNX1T1*），t（15 ; 17）（q22 ; q12）;（*PML-RARA*），inv（16）（p13q22）または t（16 ; 16）（p13 ; q22）;（*CBFB-MYH11*）の染色体異常が認められる場合も芽球の頻度のいかんにかかわらず, AML の範疇に分類されることとなった.

WHO 分類第 4 版では，WHO 分類第 3 版に若干の改訂がされた．名称の変更では，WHO 分類第 4 版では“ringed sideroblasts”が“ring sideroblasts”に，“myelodysplastic syndrome associated with isolated del（5q）chromosome abnormality : 5q−syndrome”が“myelodysplastic syndrome associated with isolated del（5q）: MDS with isolated del（5q）”に，変更になっている．異形成の種類が若干増えたが大きな変更ではない．染色体異常の種類と頻度が示された（表 6，表 12）．（a）単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症（refractory cytopenia with unilineage dysplasia : RCUD）が新設され，そのなかに RA，不応性好中球減少症（refractory neutropenia : RN），不応性血小板減少症（refractory thrombocytopenia : RT）が含まれる．（b）WHO 分類第 3 版の RCMD と RCMD-RS は，WHO 分類第 4 版では一括りに分類され RCMD となる．（c）芽球増加がなく（末梢血 1%未満，骨髄 5%未満）で MDS と診断できる異形成を認めないものの, MDS が推測される染色体異常（表 6）が認められる例を MDS-U とした. また, RCUD または RCMD の基準を満たすが末梢血に芽球を 1%認める例，RCUD の基準を満たすが汎血球減少を認める例も MDS-U に分類される．（d）新たに小児骨髄異形成症候群（childhood myelodysplastic syndrome）のカテゴリーが追加され，そのなかで特に暫定的疾患単位として小児不応性血球減少症（refractory cytopenia of childhood : RCC）が設けられた．以上の 4 点が WHO 分類第 3 版から WHO 分類第 4 版への変更点のポイントである.

第4 版改訂版では、refractory cytopenia（RC）やrefractory anemia（RA）という用語を用いず，従来のRCUD，RCMD，RARS に相当する用語としてMDS-SLD（MDS with single lineage dysplasia），MDS-MLD（MDS with multilineage dysplasia），MDS-RS（MDS with ring sideroblasts）が用いられる．MDS with isolated del (5q) については，del (5q) 以外に（−7 およびdel (7q) を除いた) 付加的染色体異常が1 つだけ存在していてもこの範疇に含まれる. *SF3B1* 遺伝子異常の有無がMDS-RS の診断に組み込まれた．芽球増生やdel (5q) のない症例で*SF3B1* の異常が存在する場合，RS が5%以上であればMDS-RS と診断できる。*SF3B1* の異常が示されない場合には, MDS-RS と診断するためにはRS の割合が15%以上認められることが従来通り必要である．RS を認め，かつ異形成が2 系統以上存在する症例は第4 版ではMDS-RCMD に分類されたが，改訂版ではMDS-RS に分類される．MDS-U with 1% blood blastsでは，2 回以上の観察で末梢血芽球割合が1%であることが必要であるとされた。赤芽球が50%以上存在する場合の分類規則に変更があった．改訂版では骨髄芽球比率が全有核細胞（ANC）の20%未満の場合は非赤芽球系細胞（NEC）に対する骨髄芽球の割合に関わらずMDS と診断される．ただし，未熟な赤芽球が80%を超え，かつ前赤芽球が30%以上の場合は，ANCに対する骨髄芽球の割合が20%未満となるが，AML，NOS，acute erythroid leukemia と診断する点は従来の第4 版と同様である．WHO分類第4版改訂版のMDSの病型分類を表8に示す.

表8　WHO 分類第4版改訂版による骨髄異形成症候群の病型分類　文献[4]

病型	異形成系統数	血球減少系統数*	環状鉄芽球（骨髄赤芽球中の）	骨髄(BM), 末梢血(PB) の芽球	通常の染色体解析法による細胞遺伝学的検査
MDS-SLD	1	1 又は 2	<15%/<5% †	BM <5%, PB <1%, Auer 小体（-）	問わず MDS with isolated del(5q)の定義を満たさない
MDS-MLD	2 又は 3	1〜3	<15%/<5% †	BM <5%, PB <1%, Auer 小体（-）	問わず MDS with isolated del(5q)の定義を満たさない
MDS-RS					
MDS-RS-SLD	1	1 又は 2	≥15%/≥5% †	BM <5%, PB <1%, Auer 小体（-）	問わず MDS with isolated del(5q)の定義を満たさない
MDS-RS-MLD	2 又は 3	1〜3	≥15%/≥5% †	BM <5%, PB <1%, Auer 小体（-）	問わず MDS with isolated del(5q)の定義を満たさない
MDS with isolated del(5q)	1〜3	1 又は 2	なし または 問わず	BM <5%, PB <1%, Auer 小体（-）	del(5q) 単独または 付加的染色体異常が 1 つ（ただし、−7 と del(7q)は除く）
MDS-EB					
MDS-EB-1	0-3	1〜3	なし または 問わず	BM 5%-9% または PB 2%-4%, Auer 小体（-）	問わず
MDS-EB-2	0-3	1〜3	なし または 問わず	BM 10%-19% または PB 5%-19% または Auer 小体（＋）	問わず
MDS-U					
with 1% blood blasts	1〜3	1〜3	なし または 問わず	BM <5%, PB = 1%, ‡ Auer 小体（-）	問わず
with SLD and pancytopenia	1	3	なし または 問わず	BM <5%, PB <1%, Auer 小体（-）	問わず

based on defining cytogenetic abnormality	0	1〜3	<15% §	BM <5%, PB <1%, Auer 小体（-）	MDS と診断可能な染色体異常
Refractory cytopenia of childhood	1〜3	1〜3	なし	BM <5%, PB <2%	問わず

病型の略称のスペルおよび和文：MDS-SLD (myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia 単一血球系統の異形成を伴う骨髄異形成症候群), MDS-MLD (MDS with multilineage dysplasia 多血球系異形成を伴う骨髄異形成症候群), MDS-RS (MDS with ring sideroblasts 環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群)、MDS-RS-SLD（単一血球系統の異形成と環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群), MDS-RS-MLD (多血球系異形成と環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群), MDS with isolated del(5q) (5番染色体長腕の単独欠失を伴う骨髄異形成症候群), MDS-EB (芽球増加を伴う骨髄異形成症候群), MDS-U(MDS, unclassifiable 分類不能型骨髄異形成症候群).

* 血球減少の定義: ヘモグロビン濃度 <10 g/dL; 血小板数 <100 × 10^9/L; 好中球数 <1.8 × 10^9/L. まれに, MDSがこれらの定義より軽度の貧血または血小板減少症として現れることがある. 単球数は <1 × 10^9/Lでなければならない.

† *SF3B1* 変異がある場合.

‡ 末梢血の芽球1%は2回以上の検査で確認

§ 環状鉄芽球が ≥15% の場合は MDS-RS-SLDと分類する

(3)WHO 分類第 4 版／第 4 版改訂版で MDS に関係するもの

a. CMML の削除

CMML は，骨髄増殖性腫瘍と MDS の特徴を併せ持つ単クローン性の骨髄系腫瘍で，FAB 分類では MDS の範疇である．WHO 分類第 4 版以降，CMML は「骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍（myelodysplastic/ myeloproliferative neoplasms：MDS/MPN)」のサブグループに組み込まれた．

b. RAEB-t の削除

WHO 分類第 3 版では骨髄あるいは末梢血での芽球比率が 20%以上の症例は AML と定義され，WHO 分類第 4 版/第 4 版改訂版でもこの定義に変わりはない．したがって，骨髄での芽球比率により診断されていた FAB 分類の RAEB-t および末梢血での芽球が 20%以上のものは，WHO 分類第 4 版でもすべて AML に分類される．しかしながら末梢血の芽球比率のみ，あるいは Auer 小体の存在のみにより診断された RAEB-t は WHO 分類第 4 版/第 4 版改訂版では RAEB-2 に分類される．

c. RCUD（第 4 版)/ MDS-SLD（第 4 版改訂版）

このカテゴリーは WHO 分類第 4 版で新設された．単一血球系統にのみに異形成を示す芽球増加がない MDS をまとめたものである．そのなかには RA，RN，RT が含まれる．異形成を示す系統のみに血球減少を認めることが多いが，ときに 2 系統に血球減少を認める場合がある．異形成が 1 系統であるが，汎血球減少の場合は MDS-U と定義される．異形成はクローン性造血の証拠とは必ずしもならず，非クローン性疾患でも異形成が認められる．軽微な異形成を認める血球減少症，たとえば anemia of chronic disorders（ACD)，肝疾患，ウイルス感染症，再生不良性貧血，さらには idiopathic cytopenia（s）of undetermined significance（ICUS）9）などを慎重に鑑別しなければならない．また，薬物使用，化学物質曝露も異形成と血球減少の原因となる．したがって，クローン性を証明できない（たとえば，正常核型）場合の RCUD の診断には，6 ヵ月程度の観察期間が必要である．本病型は，日本においてはドイツと比較して頻度が高いことが報告されている 14, 15)．第 4 版改訂版では、名称が MDS-SLD に改訂された．

d. RCMD（第 4 版)/MDS-MLD（第 4 版改訂版）

FAB 分類で RA や RARS に相当するが，そのなかで血液細胞形態の異形成所見の程度が強い例は，軽微な例と比較して，予後が不良で白血病移行のリスクも高い 16〜19)．

WHO 分類第 3 版では，FAB 分類で RA に分類されていたもののうち，2 系統に 10%以上の細胞に異形成のみられる場合は RCMD，FAB 分類の RARS のうち 2 系統以上で 10%以上の細胞に異形成のみられる場合は RCMD-RS と分類された．WHO 分類第 4 版では RCMD と RCMD-RS は，一括りに分類され RCMD となった．第 4 版改訂版では，名称が MDS-MLD に改訂され，骨髄の赤芽球中の環状鉄芽球の比率が 15%未満（*SF3B1* 遺伝子の変異がある場合は 5%未満）の定義が追加された．WHO 分類第 3 版以降、WHO 分類第 4 版（改訂版）においても各系統の異形成の閾値は 10%とされているが，この 10%という閾値の持つ臨床的意義については十分に検討されたものとはいえない．WHO 分類第 3 版の病型の臨床的意義について最も多数例を検討しているドイツのグループの報告 20）では，臨床的に意義のある巨核球系の異形成の閾値については 40%としている．日本とドイツとの共同研究での日本の症例の検討 21）でも巨核球系の異形成の閾値を 10%とすることは，予後因子としては適切でないと報告され，国際 MDS 形態ワーキンググループ(International Working Group on Morphology of MDS, IWGM-MDS)からの報告 22）でも，巨核球の異形成の閾値を，WHO 分類の 10%から 20 または 25%に引き上げることが考慮されるとされた．赤芽球系でも，閾値を再考すべきとする報告もある 23)．

e. RAEB-1 と RAEB-2（第 4 版)/MDS-EB-1 と MDS-EB-2（第 4 版改訂版）

FAB 分類で RAEB と分類されたものは，予後と白血病移行リスクの違いにより，RAEB-1 と RAEB-2 に WHO 分類第 3 版で分割された．WHO 分類第 4 版では骨髄で芽球 5〜9%，または末梢血で芽球 2〜4%の場合は RAEB-1，骨髄で芽球 10〜19%，または末梢血で芽球 5〜19%の場合は RAEB-2 とされた．したがって，末梢血で芽球 2〜4%であれば，骨髄で芽球 5%未満であっ

ても RAEB-1 となる．WHO 分類第 4 版では Auer 小体の取り扱いについて詳しく記載されている．たとえば，RCMD や RAEB-1 に合致する末梢血，骨髄の芽球比率であっても，芽球に Auer 小体があれば RAEB-2 と分類される．第 4 版改訂版では MDS-EB-1 と MDS-EB-2 と名称が変わった．

f. 分類不能型 MDS

WHO 分類第 4 版では，芽球増加がなく（末梢血 1%未満，骨髄 5%未満）MDS と診断できる異形成を認めないものの，MDS が推測される染色体異常（表 6）が認められる例を MDS-U とした．また，RCUD または RCMD の基準を満たすが末梢血に芽球を 1%認める例，RCUD の基準を満たすが汎血球減少を認める例も MDS-U に分類される．MDS-U と診断された例については，注意深い経過観察が必要であり，のちに別の病型となった際は，病型の変更を行うことになっている．RCUD または RCMD の基準を満たすが末梢血に芽球を 1%認めるタイプの MDS-U は，RCUD/RCMD より予後が不良で，RAEB より予後が良好であると報告されている 24)．日本の症例では，RCUD の基準を満たすが汎血球減少を認めるタイプの MDS-U の頻度がドイツ例と比較し高いことが報告されている 15)．第 4 版改訂版では MDS-U with SLD and pancytopenia, MDS-U with 1% blood blasts. MDS-U based on defining cytogenetic abnormality と命名が明確になり，末梢血の 1%の芽球は 2 回以上の観察で確認する必要があるとされた．

g. MDS with isolated del(5q)

WHO 分類第 3 版から，MDS で 5 番染色体長腕の欠失のみの染色体異常がみられるものが 5q−syndrome として新たに分類され，第 4 版でも MDS with isolated del（5q）という名称で踏襲されている．5q−syndrome は MDS の病型のなかで唯一女性に好発する．一般的には大球性貧血を呈し，血小板数は正常ないしは増加する．末梢血芽球は 1%未満で，骨髄での芽球は 5%未満，低分葉核を持つ巨核球が増加する．日本では欧米と比較して頻度は低いことが報告されている 14, 25, 26)．5q−を有する MDS に対して，サリドマイドの誘導体であるレナリドミドにより，高い貧血改善効果と 5q−クローンの減少・消失が認められると報告されている 27)．第 4 版改訂版では，del (5q) 以外に（−7 および del (7q) を除いた）付加的染色体異常が 1 つだけ存在していてもこの範疇に含むことになった．

h. 特殊型 MDS（低形成 MDS、線維化を伴う MDS）

約 10%の MDS 患者の骨髄は低形成で，低形成 MDS（hypoplastic MDS）と呼ばれる．骨髄低形成と予後との関連は明らかではない．診断としては再生不良性貧血との鑑別が問題となる．また，有毒物質による骨髄障害や自己免疫性疾患を除外することも重要である．再生不良性貧血で用いられる抗胸腺細胞グロブリンなどの治療が有効であることがある．約 15%の MDS 患者では，骨髄に線維化を伴い，線維化を伴う MDS（MDS with myelofibrosis：MDS-F）と呼ばれる．暫定的な MDS-F の定義は，びまん性で粗大な細網線維（コラーゲン増加にかかわらない）と 2 系統以上の異形成である．grade 2〜3 の骨髄の線維化は予後不良因子であるという報告がある 28)．MDS-F と診断される例の多くが，RAEB のカテゴリーである．骨髄塗抹標本では，通常診断は困難である．芽球の増加は，免疫組織化学（特に CD34 染色）により明らかにされる．MDS-F の特徴的な形態学的所見として，微小巨核球を含む一連の巨核球数の増加と強い異形成がある．骨髄の線維化は治療関連 MDS，骨髄増殖性腫瘍，悪性リンパ腫、がんの骨髄転移、反応性造血異常（たとえば，慢性炎症性疾患や自己免疫疾患、HIV 関連骨髄症など）においても認められるため，それらの除外が必要である．以前は急性骨髄線維症と呼ばれていた骨髄線維化を伴う急性汎骨髄症（acute panmyelosis with myelofibrosis：APMF）と形態学的には類似するが，APMF は発熱と骨痛を伴い急激に発症する．臨床上しばしば問題となる MDS-F と原発性骨髄線維症との主な鑑別点を表 9 に示す．

表 9 線維化を伴う骨髄異形成症候群と原発性骨髄線維症の主な鑑別点.

鑑別点	線維化を伴う骨髄異形成症候群	原発性骨髄線維症
脾腫	まれ	触知可能
末梢血所見	汎血球減少。しばしば好中球の脱顆粒・低分葉核がみられる。	貧血が主体で、好中球と血小板は増加することもある。涙滴赤血球がみられるほか、

		幼若な顆粒球と赤芽球が出現する（leuko-erythroblastosis）。
その他の特徴的な所見	骨髄生検組織の免疫染色で CD34 陽性細胞の集簇がみられる。	末梢血の遺伝子検査で、*JAK2*、*CALR*、もしくは *MPL* 遺伝子に変異がみられる。

文献 29）などを参考にして作成.

i. 小児 MDS と若年性骨髄単球性白血病

WHO 分類第 4 版では小児 MDS のカテゴリーが設定された．小児不応性血球減少症（RCC）は，持続する血球減少があり，末梢血の芽球が 2%未満，骨髄に異形成が認められ，芽球が 5%未満の小児 MDS の暫定的疾患単位として WHO 分類第 4 版で記載された．第 4 版の改訂版でも変更はない.

j. RARS-T

血小板増加を伴った環状鉄芽球増加を伴う不応性貧血（refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis : RARS-T）の血小板数の基準が 60 万/μL 以上から 45 万/μL 以上に下げられた． WHO 分類第 4 版でも「分類不能型の骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍（myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms，unclassifiable : MDS/MPN，U）」サブグループのなかの暫定疾患に置かれていたが、第 4 版改訂版から正式な MDS／MPN の一疾患単位となった．上述の MDS-RS とは異なり，*SF3B1* 異常の存在に関わらず RS が 15%以上存在することが診断に必要とされており，整合性がとれていない．今後，修正も必要と思われる.

k. 治療関連骨髄性腫瘍

WHO 分類第 3 版では，化学療法あるいは放射線治療のあとに発症する AML/MDS は治療関連 AML/MDS（acute myeloid leukemias and myelo-dysplastic syndromes，therapy related）として分類された．明確な genotoxic な治療歴がある場合の芽球の頻度のいかんにかかわらないカテゴリーであり，WHO 分類第 3 版では MDS の分類から外され AML のなかに分類された．WHO 分類第 4 版では，治療関連 AML/MDS は，名称が治療関連骨髄性腫瘍（therapy-related myeloid neoplasms）に変更され，「治療関連の AML，MDS，MDS/MPN が含まれ，急性骨髄性白血病および関連前駆細胞腫瘍（acute myeloid leukemia and related precursor neoplasms）」のサブグループ内のカテゴリーとなった．第 4 版改訂版では，急性骨髄性白血病および関連腫瘍（AML and related neoplasms）の中に分類された.

l. ICUS と IDUS

新しいカテゴリーである idiopathic cytopenia（s）of undetermined significance（ICUS）は，6 ヵ月以上持続する 1 系統以上の血球減少があり，染色体異常もなく，異形成も MDS の基準を満たさない頻度の異形成（10%未満）である．ICUS が疑われる例では，適切な期間での再評価と慎重な経過観察が必要になる．Working Conference on MDS 2006 のコンセンサスレポートの診断基準を表 10 に示す．MDS に関連する遺伝子変異は ICUS 例でも報告されることから，ICUS は non-clonal ICUS と clonal ICUS（CCUS）に分けられる 30）．また，明らかな異形成と染色体異常があるものの，持続する血球減少を示さない症例に対しては，idiopathic dysplasia of undetermined/uncertain significance（IDUS）31）という概念も提唱されている．IDUS は異形成があるが，血球減少はないか軽度で，MDS に典型的な染色体異常が認められることもあり，低分葉好中球や macrocytosis が認められるため，末梢血検査でその存在を疑うことができるとされている．ICUS については WHO 分類第 4 版にもその存在が記載され，コンセンサスが得られつつある概念といえる．しかし，IDUS に相当する症例の報告 32）は現状では極めて少ない．また WHO 分類第 4 版の定義に従えば，IDUS に相当する症例の多くは MDS の範疇となると思われる.

m. 骨髄カウントと芽球比率の求め方（7 章参照）

2008 年に International Council for Standardization in Hematology（ICSH）により，FAB 分類の骨髄全有核細胞（all marrow nucleated cells : ANC）と若干異なる定義の骨髄有核細胞分類（BM nucleated differential cell count : NDC）が示され，WHO 分類第 4 版では，骨髄カウントと骨髄の芽球比率の求め方にこの NDC が採用されている 33）．詳細は「7．検査所見」を参照のこと.

表 10　Idiopathic cytopenia of undetermined significance（ICUS）の基準(文献[10])

A.　定義
1.　6 カ月以上持続する 1 血球系以上の血球減少
　　ヘモグロビン濃度 ＜11g/dL, 好中球数 ＜1,500/μL, 血小板数 ＜100,000/μL
2.　MDS の除外 ；B および C を参照
3.　血球減少の他の全ての原因の除外 ；B および C を参照

B.　ICUS と診断するために必要な初診時項目
1.　詳細な病歴（毒物、薬剤、細胞分裂に影響する事象など）
2.　脾臓の X 線および超音波検査を含む臨床検査
3.　顕微鏡的血液分類と血清生化学検査
4.　骨髄組織学と免疫組織化学
5.　鉄染色を含む骨髄塗抹標本
6.　末梢血液細胞と骨髄のフローサイトメトリー
7.　FISH 法*を含む染色体分析
8.　必要に応じた分子生物学的解析（例えば TCR 再構成－好中球減少の場合）
9.　ウイルス感染の除外（HCV, HIV, CMV, EBV, その他）

C.　経過追跡中に推奨される検査
1.　1～6 カ月間隔の血液検査、血液分類、生化学検査
2.　MDS の疑いが強くなった場合は骨髄検査

*提唱される最低限標準パネル：5q31, CEP7, 7q31, CEP8, 20q, CEPY, p53.

（4）FAB 分類と WHO 分類第 4 版による診断での比較

基本的にWHO分類第4版では，FAB分類のRAはRCUD，RCMDまたはMDS with isolated del（5q）に診断される．FAB 分類の RARS は RARS または RCMD に，FAB 分類の RAEB は RAEB-1 または-2 に診断される．日本の症例では FAB 分類の RA が MDS with isolated del（5q）となることは少ない．FAB 分類の RAEB-t の大部分の診断は AML になる．FAB 分類は広く普及し，WHO 分類第 4 版も基本的には FAB 分類を踏襲していることより，FAB 分類と WHO 分類第 4 版の両者が併記されていたほうが理解しやすい．FAB 分類の定義には曖昧な点があり，病型分類に苦慮する例も少なからず存在した．たとえば，貧血以外の単一血球系統の血球減少があり，その血球系統のみに異形成を持ち，骨髄と末梢血に芽球の増加がない場合（末梢血 1%未満，骨髄 5%未満）は，FAB 分類のなかでは，おそらく RA として分類されていたものと推測される．これらは，WHO 分類第 4 版では RCUD のなかの RN または RT となる．FAB 分類では，異形成が各病型の共通項であったが，WHO 分類第 4 版では，芽球増加がなく（末梢血 1%未満，骨髄 5%未満）で MDS と診断できる異形成を認めないものの，MDS が推測される染色体異常（表 6）が認められる例は MDS-U とされる．つまり，FAB 分類では MDS でなかった例が MDS と診断されることになる．これは，異形成という細胞形態学的所見が MDS の必須条件でないということを示し，注目される．FAB 分類のなかでは RA であった 5q−syndrome が，WHO 分類第 3 版以降，独立した病型となった．5q−syndrome は，細胞遺伝学的所見，形態学的所見，レナリドミドに対する治療反応性からみても，均一な臨床像であり，妥当な分類であったと評価できる．

4）重症度分類

重症度については「8．予後」に示す予後因子を用いるのが合理的と思われるが，参考までに平成 16 年度改訂版当診療ガイドにおける重症度分類を本項末の参考図表 1 として示す．

4章　病因･病態

病因

MDS はゲノム異常を伴うクローンの発生を出発点として発症すると考えられる。発症の危険因子となる遺伝的要因や環境要因が一部の患者で明らかにされているが、多くの患者ではこれらの要因は不明である。ここでは、判明している遺伝的要因および環境要因について述べる。

遺伝的要因：造血器腫瘍の WHO 分類第 4 版 2016 年改訂では、家族性骨髄性腫瘍を生じる原因遺伝子（胚細胞変異）として、*CEBPA*, *DDX41*, *RUNX1*, *ANKRD26*, *ETV6*, *GATA2*, テロメア関連遺伝子が,疾患あるいは病態として Noonan 症候群, その他の家族性骨髄不全症候群があげられている 4)。遺伝要因ではないが Down 症候群も MDS の発症のリスクが高い胚細胞異常である。上記遺伝子のうち、*RUNX1*, *ANKRD26*, *ETV6* の変異は血小板の数的・機能的異常を伴うことが多い。*GATA2* 遺伝子の異常は単球減少と抗酸菌罹患を特徴とする MonoMAC 症候群の原因として知られる。Noonan 症候群は特異的顔貌や先天性心疾患を合併する事が多く *PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1* などの RAS/MAP キナーゼ経路遺伝子の変異を有する症候群である。その他の家族性骨髄不全症候群に含まれる疾患としては、Bloom 症候群(DNA の複製・修復に関与するヘリカーゼタンパクをコードする *BLM* 遺伝子の異常で小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全を特徴とする)、Fanconi 症候群(18 種類ある FANC 遺伝子群の異常である。汎血球減少と身体奇形を伴う)、先天性角化不全症(*DKC1, TERC, TERT, NHP2, NOP10, TINF2* などテロメア複合体およびその安定性に関与する shelterin 複合体をコードする遺伝子群に異常がみられ、爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着を 3 徴とする)などが知られている。

環境要因 : 抗がん剤治療歴のある MDS は治療関連(therapy-related)-MDS と診断されるが、これは MDS 全体の数%を占めるに過ぎない。抗癌剤のうち、アルキル化剤とトポイソメラーゼ阻害剤は MDS 発症との因果関係が確実とされている。典型的にはアルキル化剤は発症までの潜時が 5～7 年と長く欠失型染色体異常を生じることが多い一方、トポイソメラーゼ阻害剤は発症までの潜時が曝露から 1～3 年と短く、均衡転座型染色体異常を生じることが多い。ただし実際には明確に区別が出来ない症例も多い。加齢も MDS の発症との確実な相関がみられる環境因子といえる。原爆被爆者 34) や国際線パイロット 35) など放射線曝露を受けたヒトの MDS 発症率が有意に高くなるという疫学研究があり、この場合の発症様式はアルキル化剤型抗癌剤曝露と類似している。ベンゼンの曝露に関しては、職業による推定曝露量と MDS の発症率に量-応答関係を認め 36)、因果関係があるものと考えられている。その他、喫煙も MDS の発症リスクとなることがメタ解析で示されている 37)。

病態

MDS は血球減少と急性骨髄性白血病への進展を特徴とする症候群である。MDS の特徴を部分的に有する関連疾患として、再生不良性貧血、発作性夜間血色素尿症、骨髄増殖性腫瘍、ICUS (idiopathic cytopenia of undetermined significance)、CCUS (clonal cytopenia of undetermined significance)、そして急性骨髄性白血病がある。MDS とこれらの周辺疾患と境界は必ずしも明らかではなく、オーバーラップが存在する。そこで、遺伝子変異プロファイルを詳細に解析することによって、骨髄性腫瘍の疾患単位の細分化と、周辺疾患との相互関係を記述する試みが進んでいる 38, 39, 40)。さらにこれらに先行する「状態」として CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential)という概念が提唱されている 30, 41, 42, 43)。CHIP のようなクローン性造血は加齢と強く関連し、骨髄性腫瘍の発症リスクとなるもののそれ自体は疾患ではない。

遺伝子変異プロファイル：2010 年代前半から、次世代シークエンサーの登場により MDS にみられる主要な遺伝子変異プロファイルが明らかにされ、その予後に対する影響も明らかになりつつある 44-49)。MDS にみられる変異プロファイルは、解析対象集団の性格によって異なる。IPSS/IPSS-R などのリスクや、年齢によって異なるのはもちろんのことであるが、同一治療によってまとめられたコホートの場合は、その治療を受けることができる条件で限定された集団であ

ることを考える必要がある。たとえば造血幹細胞移植コホートでは低リスク群や高齢者に多くみられる変異は少なくなり、さらに超高リスクの患者は移植にたどり着かないためそのような特徴を持つ遺伝子の出現頻度は少なくなる。変異遺伝子は大別してスプライシング複合体構成遺伝子、DNA メチル化因子, クロマチン修飾因子、転写因子、コヒーシン複合体、RAS パスウェイ、受容体型キナーゼ(*JAK2, MPL, GPRC5A, FLT3, GNAS, FBXW7, KIT*), DNA 損傷チェックポイントおよび修復関連となる 50)。主なものについて下記に述べる。

・スプライシング複合体　(*SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, LUC7L2, SF1*) :
スプライシング複合体変異は MDS の 60～70%にみられる。多くの因子は 3'スプライシング部位を認識する複合体の構成要素であり、これらの変異は互いに排他的に存在する。*SF3B1, SRSF2, U2AF1* は特定の塩基に集中して変異（ホットスポット）がみられ、機能獲得型の変異であることが示唆される。*SF3B1* の変異は環状鉄芽球を伴うタイプに多くみられ、予後良好因子である。*SRSF2* 変異はスプライシングエンハンサーの結合様式が変化することでエクソンスキッピングを生じる。CMML の約半数にみられる。

・DNA メチル化因子　(*TET2, DNMT3A, IDH1/2*)
DNA メチル化は CpG ジヌクレオチドのシトシン基のメチル化を指し、DNA 塩基配列の変化を伴わない後天的な遺伝子制御をつかさどる、いわゆるエピジェネティクス因子である。*DNMT3A* は新規のメチル化をつかさどり、その変異は MDS の 10～15%の症例にみられるほか、CHIP ではもっとも高頻度にみられる。一方 *TET2* はメチル化シトシン(5-mC)のメチル基に酸素を供与することによってヒドロキシメチル化シトシン(5-hmC)に変換し、最終的に脱メチル化に導く。*TET2* 遺伝子変異は MDS の約 20～35%に認められ 47, 50, 51)，脱メチル化が阻害されることによりメチル化過剰となる．また *IDH1/2* はクエン酸回路酵素で，遺伝子変異は MDS の約 5%に認められる。変異 *IDH1/2* により産生された 2-d-hydroxyglutarete が *TET2* の機能を阻害し脱メチル化が抑制される 52)。同一経路に属する *TET*2 変異と *IDH1/2* 変異は，MDS では原則共存しない 53)。

・クロマチン修飾因子　(*ASXL1, EZH2, BCOR, BCORL1, KDM6A, ATRX*)
クロマチン修飾因子はクロマチン結合ヒストン修飾に関与するエピジェネティクス因子である。ポリコーム群(PRC1/2 complex)は HOX 遺伝子群などの分化関連遺伝子の発現抑制に関与する。*EZH2* は *SUZ12*, *EED* などとともに PRC2 を構成する因子であり、通常ヒストン 3 の 27 番目のリジンのトリメチル化(H3K27me3)を介して転写を負に制御している。*EZH2* の変異は MDS の 5%にみられ 54) 、変異による失活により細胞増殖活性が促進される。*BCOR*, *BCORL1* は PRC1 の構成要素であり、変異は MDS の 5%にみられる。*ASXL1* は PRC2 複合体をリクルートして安定化させるのに必要と考えられており、その変異は H3K27me3 の減少をもたらす。*ASXL1* の変異は MDS の約 20%にみられ、脱メチル化剤の有効性が乏しく、独立した予後不良因子である 55)。

・転写因子　(*RUNX1, IRF1, ETV6, NPM1, PHF6, NCOR2, CEBPA, GATA2*)
正常造血に関与する転写因子群の変異は、骨髄性腫瘍症候群に頻出する。このうち、*RUNX1*, *ETV6*, *GATA2* は胚細胞変異症例もみられる。*RUNX1* の変異は病期の進展した MDS の 20～30%に観察される．変異型 *RUNX1* は正常の機能を失っているか，あるいは正常の *RUNX1* 機能に対する抑制能を獲得している。これによって *RUNX1* の機能不全がもたらされ, 造血異常が起こる。コヒーシン複合体など他の因子の変異との共存が多い。

・コヒーシン複合体　(*STAG2, CTCF, SMC3, SMA1A, RAD21*)
コヒーシン複合体は輪状の複合体を形成し、姉妹染色体をつなぎ止める働きをしている。変異が MDS の約 10～15%の症例に認めるが 56)、機能からの推測と異なり染色体異常との関連は認めない。コヒーシン複合体には DNA のループ構造を安定化させることで遠位のエンハンサーをリクルートしてプロモータに作用させ転写を調節する働きがあり、コヒーシン複合体の変異はこの機能が喪失することで発症に関与すると考えられている。

・RAS パスウェイ：(*KRAS, NRAS, CBL, NF1, PTPN11*)　MAP/MAPK の活性化を通じて細胞増殖に関与する。ユビキチンリガーゼである CBL 以外は変異によってキナーゼ活性が恒常的に活性化する。疾患の進展過程において late phase に生じ、この変異を有するサブクローンが secondary AML や MDS/MPN に進展することも多い。予後不良因子である。

・5q-症候群
特徴的な臨床病態を呈する 5q-症候群の共通欠失領域は 5q32-5q33 の 1.5Mb であり，ここにコードされている遺伝子の半数体不全（haploinsufficiency）が病因と考えられ，責任遺伝子として *RPS14* 57)，および microRNA である *miR-145* および *miR-146a* が同定された 58)．*RPS14* はリボゾーム構成成分で，その半数体不全が（TP53 活性化などを介して）赤血球系の無効造血を引き起こし，*miR-145*，*miR-146a* の低下により Toll-like 受容体経路構成因子を介して血小板増加，好中球減少を生じる。

・DNA 障害チェックポイント　(*TP53, PPM1D, ATM, BRCC3, DCLRE1C, FANCL*)
TP53 の変異は MDS 全体の 10～15%、高リスク MDS の 15～30%にみられる。治療関連 MDS に特徴的に多く、CHIP にみられる *TP53* 変異クローンが治療によって選択されるためと考えられている 59)。-5 や-7/del(7q)を伴う複雑核型を示すことが多く、他のドライバー遺伝子の併存が少ない。芽球が増加した症例に多く、予後は極めて不良である。TP53 の重要な機能の一つは、細胞ストレスに応答してアポトーシスや細胞周期停止に関連した遺伝子を活性化させることである。この機能を抑制する *PPM1D* 遺伝子の変異も CHIP にみられる。

MDS と周辺疾患

Clonal hematopoiesis と骨髄不全症候群への進展

女性の X 染色体の不活化は通常ランダムにみられるが、健常者高齢女性のなかに、この不活化パターンに不自然な偏りが存在する人がいることが知られていた。Busque らはそのような偏りを示す高齢女性の血液細胞を全エクソームで解析し、一部に *TET2* 変異が見られることから、クローン性の造血を生じていることを示した 41)。このような加齢関連のクローン性造血(age-related clonal hematopoiesis: ARCH)の存在は、後にハーバード大学の二つのグループが血液疾患のない人の全エクソームシークエンス解析によって、年齢依存的に増加し高齢者（およそ 70 歳以上）の 10%以上にみられること、*DNMT3A, ASXL1, TET2* の変異が多いこと、将来の MDS/AML の発症リスクが 10 倍ほど高まることが示された 42, 43)。これは先にも述べたように、現在 CHIP と呼ぶことが提唱されている 30)。CHIP はその遺伝子変異の働きがもたらす造血幹細胞の増殖優位性によって次第にクローンサイズが拡大し、やがて別のドライバー遺伝子変異を獲得して MDS/AML の発症にいたる。

ICUS/CCUS と遺伝子変異

MDS のような異形成がなく、再生不良性貧血のように骨髄が低形成でもなく、説明できない血球減少のみが見られる病態は ICUS と呼ぶことが提唱されているが、Kwok らは ICUS の患者の遺伝子変異プロファイルを調べたところ 30%以上の症例に MDS に頻出する遺伝子変異がみられたと報告している。このようにクローン性造血が証明された場合の ICUS を、clonal ICUS = CCUS とよぶ 39)。彼らは ICUS の一部が MDS や AML へ進展しそのような症例では ICUS の時点ですでにクローン性造血を示していることが多く、クローン性造血の存在が ICUS から骨髄性腫瘍症候群へ進展する予測因子として利用可能であることを示している。

Unexplained cytopenia と骨髄性腫瘍への進展

さらにイタリアの Malcovati らは血球減少でコンサルトされた患者の遺伝子異常と経過を解析し、高頻度に骨髄性腫瘍と診断される患者にみられる遺伝子異常を調べた。その結果 ICUS を含む血球減少のうち、*SF3B1* 異常を有する場合は形態異常の有無に変わらず MDS の基準を満たすことが多いこと、スプライシング遺伝子の異常(*SF3B1, SRSF2, U2AF1*)や *RUNX1* の異常は ICUS から骨髄性腫瘍へ進展することが多い一方、CHIP に多い *TET2, DNMT3A, ASXL1* 等の異常が単

独で存在しても骨髄性腫瘍に進展することは多くはないことを示した。さらに、遺伝子異常のない血球減少患者が骨髄性腫瘍を発症する確率が低いことも示した。この結果は多様な病態を含む血球減少患者に対して、遺伝子異常のプロファイルを調べることで MDS などの骨髄性腫瘍の発症予測が可能である事を示しており、臨床的な意義が高いものである 60）。

遺伝子変異による MDS および周辺疾患の亜分類の試み

Malcovati らは、さらに 308 例の MDS, MDS/MPN, s-AML の患者を、遺伝子変異と WHO 分類の基準によってクラスタリングによって分類し、表現型(形態異常、血球減少、予後など)との関係を調べた。その結果、まず芽球の増加（骨髄>＝5%、末梢血>1%）を有する群が分離され、以下順に isolated 5q- を持つ群、*SF3B1* 変異を有する群、多系統の異形成に関係する遺伝子変異を持つ群、持たない群が分離された(図 1)。特に芽球増加のない *SF3B1* 変異陽性群は現在の WHO 基準にかかわらず予後良好な一群を形成し、一方 *SF3B1* 変異陰性の環状鉄芽球をもつ MDS はさまざまな病型の中に認められたことより、環状鉄芽球の存在よりも、*SF3B1* 遺伝子の変異の有無で分類をする方が合理的であることが示された。多系統の異形成(multilineage dysplasia: MLD)に関係する遺伝子変異とは、DNA メチル化関連遺伝子、*SF3B1* 以外のスプライシング関連遺伝子、RAS パスウェイ遺伝子、コヒーシン複合体遺伝子を指す。単一系統の異常をもつ MDS に関連する特異的な遺伝子は同定されず、この群が異質な集団であることを示すものと考えられる。ここでは MDS NOS(not otherwise specified)と分類される。この研究は遺伝子変異プロファイルによって MDS および周辺疾患の病型亜分類をおこなう可能性を示した先駆的なものである 49)。また、この解析では *TP53* 変異による分類がなされていないが、*TP53* 変異陽性骨髄性腫瘍は臨床的に重要な疾患単位と考えられており、上記のような遺伝子変異プロファイルによる分類に組み込まれることになると考えられる。

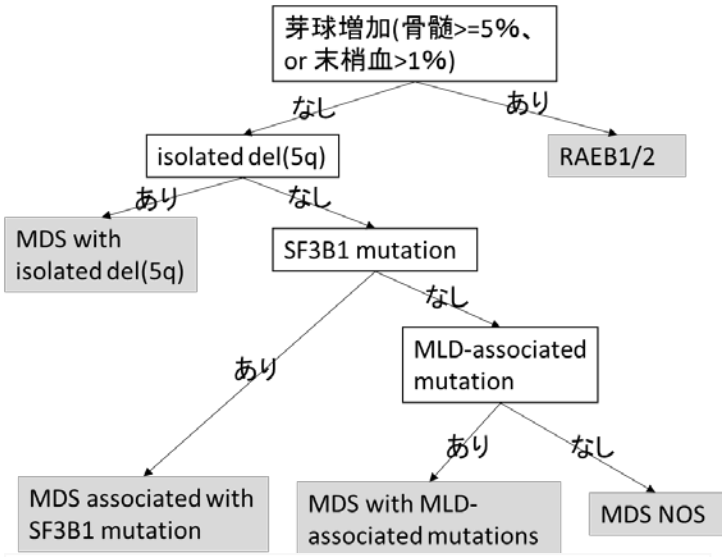


図 1　遺伝子変異プロファイルによる MDS の亜分類

骨髄性腫瘍の間の進展と遺伝子変異

さらに、牧島らは病期の進展に、段階的なクローン進化を高リスク MDS から secondary AML への進展に関与する 7 遺伝子(タイプ 1 遺伝子: *FLT3, PTPN11, WT1, IDH1, NPM1, IDH2, NRAS* など RAS パスウェイとシグナル伝達関連遺伝子が多い)と低リスク MDS から高リスク MDS への進展に関与する 8 遺伝子(タイプ 2 遺伝子: *GATA2, KRAS, TP53, RUNX1, STAG2, ASXL1, ZRSR2, TET2* など転写因子やエピジェネティクス因子が多い)を同定した。これらの遺伝子異常は、病期の進展の予測因子もしくはバイオマーカーとして役立つ 61)。

遺伝子変異プロファイル情報を得る意義

これらの結果は、CHIP から、ICUS/CCUS、さらに再生不良性貧血や MDS や AML などの骨髄性腫瘍にいたるまで一連の造血不全症候群が形成され、それらの間の病型移行や進展には特定の遺伝子が関与していることを示している。遺伝子変異プロファイルから得られる情報について、病型分類の補助だけではなく疾患の進展予測や治療選択などの臨床的な意義が次第に明らかになってきた。これらの成果をクリニカルシーケンシングとして臨床現場に導入することで、遺伝子変異プロファイルに基づく個別化医療の促進が図られるものと考えられる。

5章　疫学

MDS は中高年齢者に好発するが，稀に若年者にもみられる．1982 年の FAB 分類提唱以来欧米では MDS の疫学調査が行われており，欧米における患者年齢中央値は 70 歳で，有病率は 10 万人あたり 3 人とされている，最近の統計ではこれより相当に多いとするものもある．日本でも当時の厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班により全国的な調査が開始された．日本における有病率は 10 万人あたり 2.7 人（1991 年時点）であるが，次第に増加傾向にある．それが真の発生率増加か診断機会の向上によるものかは定かでないが，おそらく両方の要素があるものと思われる．

同研究班では 15 歳以上の MDS 症例登録調査を 1997 年（1,002 例）62)，その後新規登録調査を 2003 年に行った 63)．2003 年の調査では，登録患者 362 例の年齢中央値は 64 歳で欧米に比してやや若く，また男女比は 1.9 : 1 であった．FAB 分類による病型は RA 156 例（43%），RARS 18 例（5%），RAEB 105 例（29%），RAEB-t 52 例（14%），CMML 22 例（6%），不明・その他 9 例（3%）であった．

また，最近行われた低リスク MDS の日独比較研究によると，FAB-RA に分類される低リスク MDS 患者においては，日本例では診断時年齢が有意に低いことが報告されており（中央値日本 : 57 歳，ドイツ : 71 歳）14)，症例を WHO 第 4 版（2008）で再分類した場合，日本例では RCUD が高頻度（日本 : 45%，ドイツ : 19%），MDS-U が高頻度（日本 : 29%，ドイツ : 3%），RCMD が低頻度（日本 : 25%，ドイツ : 58%），5q−症候群が低頻度（日本 : 3%，ドイツ : 20%）と報告されている 15)．

6章　臨床像

診断時の臨床症状の多くは血球減少に基づくもので，特異的なものはない．顔色不良，息切れ，動悸，全身倦怠感，脱力感，労作時の易疲労感といった貧血症状や，皮膚・粘膜の点状出血斑や，繰り返す鼻出血などの出血症状が初発症状となることが多いが，慢性に経過することを反映して，症状の発現時期は多くの場合はっきりしない．健康診断で偶然血液異常所見を指摘されることが診断の端緒となることも多い．比較的稀ではあるが，肺炎など感染症をきたしたあと，血液所見の異常を指摘され，診断に至ることもある．

診断後，病気の進行に伴い種々の症状がみられるようになる．形態異常を伴う好中球は貪食能，殺菌能の低下を伴い，量的減少とあわせて，患者は易感染状態にある．細菌感染症は診断時のみならず，その後の経過において頻発し，死亡に至る重要な要因となる．真菌やウイルスによる重篤な感染症もみられるものの，化学療法，免疫抑制療法施行中の患者以外ではその頻度は高くはない．一方，Sweet 症候群（発熱と好中球浸潤による皮疹），BOOP などの非感染性肺浸潤，ベーチェット病類似の口腔内潰瘍および下部消化管潰瘍，単発性もしくは多発性関節炎など細胞性もしくは液性免疫の異常や好中球機能異常を疑わせる症状は経過中稀ならず認める．

身体所見 では，MDS/MPN との境界例や，急性白血病へ進展しつつある例では高頻度に脾腫を認め，胸水，心嚢水貯留を伴うこともあるが，それ以外の患者では貧血と出血症状以外に腫瘍浸潤を疑わす所見をみることは稀である．

7章　検査所見

MDSの血液学的特徴は末梢血における血球減少と芽球の出現，骨髄・末梢血における血球異形成像によって規定される．特発性造血障害調査研究班では多施設共同研究として成人MDSの症例登録を行ってきたが，平成9年度に集計された1,002例の報告が過去最大規模であり，その血算値などは参照ガイド第1版（平成17年）にて紹介した．本版ではそれ以降平成15年までに集計された新規登録症例400例を対象としたデータ63）に基づいて，主要な臨床検査所見を述べる．

1）末梢血液所見

MDS はまず血球減少症として発見されることが多いが，前記した MDS 登録 400 例における血算値を表 11 に示す．各項目とも検査値の症例差が大きいので，平均値よりも中央値で評価するほうが妥当であろう．貧血や血小板減少の程度は平成 9 年度調査の際よりもやや軽度であるが，より

早期に発見された症例が多いためではないかと想像される．赤血球は MCV 中央値 104.0fl という値にも反映されているように軽度大球性のことが多いが，大小不同や奇形赤血球もしばしばみられる．典型的な RARS では小赤血球の集団を混じる二相性（dimorphism）を呈する．網赤血球数は減少傾向ながら，症例によるばらつきが大きい．好中球の形態異常としては，低分葉好中球（Pelger 核異常）や過分葉好中球，巨大桿状核球や大型または小型好中球，脱顆粒（無または低顆粒）好中球，ペルオキシダーゼ陰性好中球など，血小板については巨大血小板がときに検出される．好中球アルカリホスファターゼ活性（NAP スコア）は一定の傾向なく，今回の調査では中央値 244 でほぼ標準的な値であった．

MDS の末梢血所見でさらに重要なのは，しばしば芽球が出現する点である．芽球の出現は種々の疾患・病態で起こりうるが，少数の芽球が継続的に出没しかつ血球減少を伴っている場合は MDS を積極的に疑うべきである．

MDS における出血傾向は血小板数の減少に加えて後天的な血小板機能低下も一因になっていると考えられている．症例によって血小板凝集能や粘着能の低下，後天性の血小板顆粒欠乏などが指摘されている．

表 8　本邦 MDS 400 例の臨床検査値

検査項目	平均値 ± SD	中央値
赤血球数（x10^6/μl)）	2.62 ± 0.83	2.60
Hb 濃度（g/dl）	8.9 ± 2.4	8.8
ヘマトクリット（%）	26.8 ± 7.2	26.4
MCV (fl)	103.5 ± 11.1	104.0
網赤血球数（%）	1.9 ± 1.4	1.6
網赤血球数（/μl）	50503 ± 44497	39856
白血球数（/μl）	4540 ± 6000	2900
好中球数（/μl）	2060 ± 2808	1188
血小板数（x10^4/μl）	10.3 ± 11.3	7.0
NAP スコア	231 ± 115	244
血清鉄（μg/dl）	138 ± 77	125
フェリチン（ng/ml）		260
エリスロポエチン（mU/ml）		199.8

2）骨髄所見

骨髄を評価するうえで最も重要な点は，適切な検体を得て適切な標本を作成し，かつ良好に染色されていることである．このいずれが欠けても正しい評価は下せない．塗抹標本ではまず低倍率で大体の細胞密度を判定する．MDS では一般に正ないし過形成骨髄を呈するが，十数%の症例では低形成である．ただし患者年齢や採取部位による相違も勘案する必要があり，骨髄生検や骨髄 MRI などを併用して総合的に判断するのが望ましい．巨核球の増減も低ないし中倍率にて評価するが，微小巨核球の見落としがないか留意する．

細胞分類は通常 500 個カウントにより行う．WHO 分類第 4 版 3）における all nucleated bone marrow cells（ANC；骨髄全有核細胞）は International Council for Standardization in Hematology（ICSH）ガイドライン 33）で示されている bone marrow nucleated differential cell count（NDC；骨髄有核細胞分類）に則っており（James Vardiman の私信に基づく）、ANC としてカウントすべき細胞は，［芽球，前単球，前骨髄球，骨髄球，後骨髄球，杆状核好中球，分葉核好中球，好酸球，好塩基球，単球，リンパ球，形質細胞，赤芽球，肥満細胞］とし，一方，［巨核球，マクロファージ，骨芽細胞，破骨細胞，間質細胞］は除外する．

この捉え方に則ると，Non-erythroid cells （NEC；非赤芽球系細胞）とは WHO 分類第 4 版における ANC から赤芽球を除き，さらに ANC に含まれていた非骨髄系細胞［リンパ球，形質細

胞，肥満細胞］を除いた狭義の骨髄球系細胞分画［芽球，前単球，前骨髄球，骨髄球，後骨髄球，杆状核好中球，分葉核好中球，好酸球，好塩基球，単球］ということになる．WHO 分類第 4 版では、赤芽球が ANC の 50%以上を占める場合の病型区分が NEC を分母とする芽球比率によって細かく規定されていたが、WHO 分類 2016 年改訂版では NEC を分母とする芽球比率算定方式が撤廃され、ANC を分母とする芽球比率算定に一本化された。その結果従来急性赤白血病（M6a）とみなされていた症例は基本的に MDS の範疇となる。

次に個々の細胞の異形成の有無に注目する．血液細胞の形態異常は無効造血の表現と考えられており，MDS の診断のためには重要な所見であるが，異形成像は MDS に特異的とはいえず，ビタミン B_{12} や葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血の場合は異形成像がより顕著なことがあり，抗腫瘍化学療法後やコロニー刺激因子製剤投与によって異形成が誘発される場合もある．したがって，異形成をきたすほかの要因を十分に考慮し，かつ除外することが必要である．MDS にみられる具体的な異形成の種類については別章で詳細に述べられるが，環状鉄芽球（ring sideroblast），Pelger 核異常（低分葉）好中球，脱顆粒好中球，微小巨核球の 4 つはとりわけ MDS を特徴づける異形成所見として重視される 11）．異形成を示す細胞の頻度として，WHO 分類第 3 版以降現在に至るまで、該当血球系列の 10%以上にみられるとき有意とされている．

3)　骨髄染色体核型所見と国際予後スコアリングシステム（IPSS）に基づく区分

MDS 患者骨髄の染色体異常は約半数の症例（精緻な解析報告では 7 割前後ともいわれる）に検出され，MDS の診断，クローナル造血の証明と予後予測や治療方針決定のために極めて重要な生物学的情報である．特に 5q−，−5，−7，＋8，20q−などの頻度が多い．5q−症候群の場合は染色体分析が病型診断に直結する．前述した MDS 登録 400 症例で指摘された主な染色体異常を表 12 に示した．7 番染色体の異常や 3 つ以上の複雑核型異常は IPSS のなかで予後不良因子としてあげられている．

以上の検査情報から MDS 登録症例を IPSS 5）に基づいて区分した（表 13，表 14）．4 区分上は Int-1，Int-2 が多いが，スコアの分布を見わたすと 0.5 と 2.0 にピークが分かれていることがわかる．

5q−症候群に関しては日本での症例を調査したところ MDS 全体のわずか 1〜2 %であり，欧米に比して非常に少ないことがわかった 26）．この傾向は東アジアに共通している．なお 5q−と−5 は従来まとめて論じられることが多いが，5q−を有する症例に対して−5 を持つ症例群は大部分が−7 の併存や複雑核型など明らかに予後不良例が多く，両群の生命予後は大きく異なっていることがわかった 26）．

表 9　MDS に見られる主な染色体異常（本邦 400 例の集計）

核　型	症例数	頻度(%)*	染色体異常の中での頻度(%)
染色体異常あり	**170**	**44.7**	**100.0**
t(1;7)	6	1.6	3.5
inv(3)または t(3;3)	4	1.1	2.4
-5 または 5q-	39	10.3	22.9
-7 または 7q-	41	10.8	24.1
-5/5q-かつ-7/7q-	20	5.3	11.8
+8	40	10.5	23.5
11q23 異常	5	1.3	2.9
12p 異常	10	2.6	5.9
13q-	5	1.3	2.9
20q-	16	4.2	9.4
3 個以上の核型異常	63	16.6	37.1
染色体異常なし	**210**	**55.3**	
分析可能症例　合計	**380**	**100.0**	

*400 例のうち分析可能であった 380 例中の割合を示した。なお集計には一部重複がある。

4）その他

MDS における生化学検査結果の傾向として LDH はしばしば上昇し，アイソザイムⅠ，Ⅱ優位で，無効造血による骨髄内溶血の結果と考えられている．ハプトグロビンは低下傾向，間接型ビリルビンはしばしば軽度上昇する．血清ビタミンB_{12}濃度は正常ないし増加していることが多い．血清鉄は再生不良性貧血ほど高値ではないが，フェリチンは高値傾向である（表 11）．

単クローン性高ガンマグロブリン血症を合併する例がときにある．自己抗体陽性例は 22%にみられるという．血中サイトカイン濃度については，再生不良性貧血や MDS のような造血障害による貧血のときは一般に血中エリスロポエチン（EPO）濃度が高値になるが，再生不良性貧血の場合に重症例ほど血中 EPO 濃度が高値を呈するのに対して，MDS では病型による特定の傾向はみられない．同様に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の血中濃度は再生不良性貧血で高値をとるが，MDS では変動幅が大きく一定の傾向はない．

表面マーカー解析に関する知見を述べる．MDS に見られる骨髄細胞では表面抗原の aberrant expression がしばしば指摘されている。幼若細胞分画における CD34 低発現，$CD34^+/CD19^-$分画の増加，$CD34^+$または $CD117^+$分画における CD7 や CD56 の異常発現，好中球分画の SSC レベル低下，赤芽球の CD71 低発現などが指摘されており，MDS の異常 phenotype をフローサイトメトリーで検出するための国際的なガイドラインが European LeukemiaNet Working Group から提唱されている 64).

一部の MDS 症例で発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria：PNH）に特徴的な CD55，CD59 陰性の赤血球や顆粒球の有意な増加がみられ，そのような症例では再生不良性貧血に準じた免疫抑制療法の効果が期待できると考えられている 65）．

第 8 章　予後

MDS は症例によって臨床経過が極めて多彩であり、予後や白血病化も症例毎に異なっている。FAB 分類の病型、WHO 分類病型において芽球割合の高い病型は低い病型より予後不良という傾向は明らかであるものの、同一病型であっても経過に症例間の差があることに変わりは無い。そのため、診断後にどういった治療戦略をとれば良いのかは病型診断以外に予後予測を行う必要がある。現在は、複数の臨床因子をスコア化し、その点数を合計することで予後予測スコアを作成して層別化を諮る方法が一般的となっている。予後予測スコアは複数作成されているが、いずれにおいても予後に関連する因子は類似している。以下に、広く用いられているものを挙げる。

1）International Prognostic Scoring System (IPSS)

FAB グループによる MDS 病型に対して信頼度の高い予後予測システムを作成するため，日本を含む各国の研究者が患者情報を持ち寄ってデータベースの作成を試みた．当時は MDS の治療として支持療法以外に有効なものがなかったため，診断時の所見から自然経過による予後予測が目標とされ，多剤併用化学療法など強力な治療を行った患者はデータベースより除外された．また，二次性の MDS や白血球数 12,000/μL 以上の CMML も除外された． WHO 分類の提唱以前であり，骨髄での芽球比率は 30%未満とされ，白血球数 12,000/μL 未満の CMML も含まれている．816 例の患者データ解析により作成され，1997 年に公表された予後予測システムが IPSS である 5)．

多変量解析の結果，生存ならびに白血病移行の危険因子として，骨髄での芽球比率，染色体異常様式，減少血球系列数，年齢（60 歳以上で不良），性（男性で不良）の 5 つが抽出された．そのなかから予後に与える影響の特に大きい，骨髄での芽球比率，染色体異常様式，減少血球系列数をスコア化し，スコアの加算値を用いることで，生存期間ならびに AML 移行率において 4 群に層別化された（表 13）．FAB 分類そのものはスコアの対象とされなかったが，その理由として，骨髄での芽球比率 10%が予後予測に重要であったことと，予後予測における染色体異常の重要性があげられる．

WHO 分類の普及，新規治療法の開発，染色体異常に関する知見の集積などにより，2012 年に改訂 IPSS が作成されているが、臨床試験の適格性評価などにおいて，IPSS は現在においても高く信頼され，繁用されている（図 2A，B）．

表 13　骨髄異形成症候群の予後判定のための国際予後判定システム（IPSS）

	配点				
予後因子の配点	0	0.5	1	1.5	2
骨髄での芽球	<5%	5～10%	-	11～20%	21～30%
核型	良好	中間	不良		
血球減少	0/1 系統	2/3 系統			

リスク群	点数	50%生存	急性骨髄性白血病移行率
Low	0	5.7 年	19%
INT-1	0.5-1.0	3.5 年	30%
INT-2	1.5-2.0	1.2 年	33%
High	>2.5	0.4 年	45%

血球減少
　好中球減少＜1,800/μL
　貧血：Hb < 10 g/dL
　血小板減少<10 万/μL

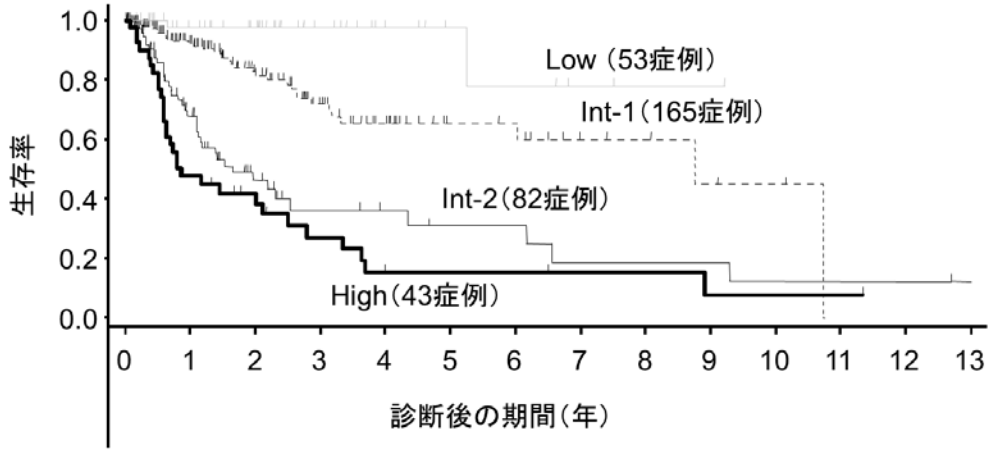
核型
　良好：正常、20q-、-Y、5q-
　中間：その他
　不良：複雑（３個以上）、７番染色体異常

表 10 本邦 MDS 400 例の IPSS による区分

IPSS	スコア	症例数(%)	IPSS 区分の比率(%)
Low	0	53 (15.0)	15 %
Int-1	0.5	104 (29.5)	48.5 %
	1.0	67 (19.0)	
Int-2	1.5	34 (9.6)	23.5 %
	2.0	49 (13.9)	
High	2.5	17 (4.8)	13 %
	3.0	24 (6.8)	
	3.5	5 (1.4)	
算定不能		47 (—)	—
合　　計		400	100 %

(%)は算定可能であった 353 例中の比率を示した。

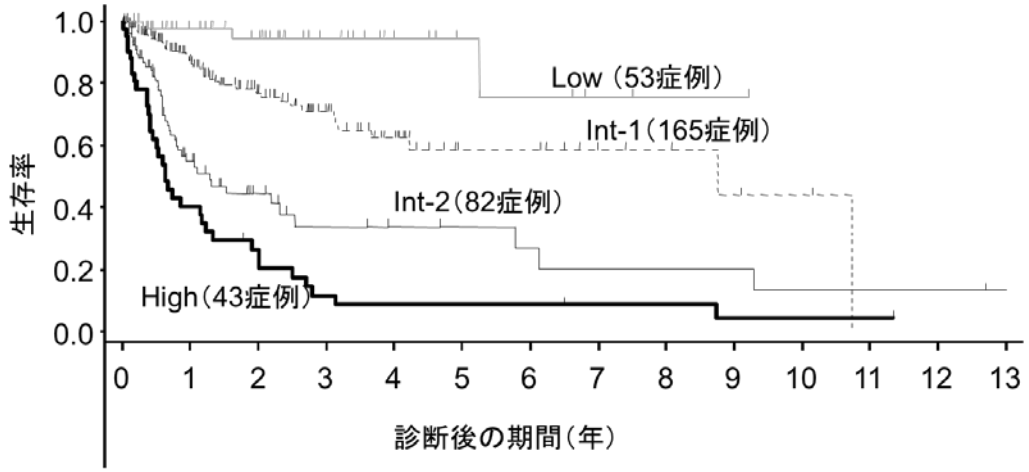
図 2A 本邦の MDS 343 症例の IPSS 毎の全生存率



分類	p 値
Overall	P < 0.001
Low vs Int-1	P = 0.007
Int-1 vs Int-2	P < 0.001
Int-2 vs High	P = 0.114

50%生存期間中央値	
Low	＞9 年
Int-1	8.8 年
Int-2	1.7 年
High	0.8 年

図 2B 本邦の MDS 343 症例の IPSS 毎の無白血病生存率



分類	p 値
Overall	P < 0.001
Low vs Int-1	P = 0.005
Int-1 vs Int-2	P < 0.001
Int-2 vs High	P = 0.013

50%生存期間中央値	
Low	＞9 年
Int-1	8.8 年
Int-2	1.3 年
High	0.6 年

2)IPSS 以降に提唱された主な予後予測システム

(1) WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)

イタリアのグループは WHO 分類第 3 版を IPSS に導入するとともに，予後因子における赤血球輸血依存性の重要性を盛り込んだ WPSS を提唱した（表 15）6)．IPSS は診断時の予後予測として開発されたが，WPSS は病状の変化にも対応しており，経過中のどの時点においてもそれ以降の予後予測に役立つことが特徴とされている．また，CMML や RAEB-t を除くことで対象疾患が狭められたものの，WPSS では予後別に 5 つのカテゴリーに層別化し，最も低リスクの患者で，診断 2 年後にリスクカテゴリーが変わらなければ，生命予後は一般人と変わらない．一方，二次性 MDS を除外していること，治療の主体が支持療法で強力な治療が行われればその時点で打ち切りとしていること，疾患背景のみによる層別化であることなど，進化版ではあるが IPSS と同様の限界を有している．このグループは 2009 年に骨髄の線維化の予後に与える影響を報告し，grade 2～3 の骨髄の線維化があればリスク群を 1 段階上げる改訂案を提唱した 28)．赤血球輸血依存が予後因子となることは大きなインパクトを与えたが、客観性に書ける部分もあるとして、2011 年には改訂 WPSS (refined WPSS)が発表され、赤血球輸血依存の有無はヘモグロビン値に置き換えられ、病型分類も WHO 第 4 版が用いられている（表 16） 66)。

表 15 WHO 分類に従った骨髄異形成症候群の予後予測システム(WPSS)

	配点			
予後因子の配点	0	1	2	3
WHO 分類	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
核型*	良好	中間	不良	
赤血球輸血依存性	なし	あり		

リスク群#	点数
Very low	0
Low	1

Intermediate	2
High	3-4
Very high	5-6

* 核型の配点は IPSS と同じ
grade 2-3 の骨髄線維化があればリスク群分類を 1 つ高くする

表 16
Refined WHO classification based Prognostic Scoring System (refined WPSS)

予後因子の配点	0	1	2	3
WHO 分類（第 4 版）	RCUD,RARS,MDS with del(5q)	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
核型	Good	Intermediate	Poor	
重症貧血	なし	あり		

核型
Good：normal, 20q-, -Y, 5q-
Intermediate：その他
Poor：complex (≥3 abnormalities) or chromosome 7 anomalies
重症貧血
男性：ヘモグロビン<9g/dL、女性：ヘモグロビン<8g/dL

リスク群	点数	生存期間中央値（月）	50%白血病移行期間（月）
very low	0 点	139	NR
low	1 点	112	176
intermediate	2 点	68	93
high	3-4 点	21	21
very high	5-6 点	13	12

単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症(refractory cytopenia with unilineage dysplasia,RCUD)
環状鉄芽球を伴う不応性貧血(refractory anemia with ringed sideroblasts , RARS)
多血球系異形成を伴う不応性血球減少症(refractory cytopenia with multilineage dysplasia,RCMD)
芽球増加を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts, RAEB)
単独染色体異常 del(5q)を伴う骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome with isolated del(5q), MDS with del(5q))
NR; not reached

(2) M. D. Anderson がんセンターの予後予測システム

MDS に対する新規薬剤の臨床試験が数多く行われている現状を背景に，M.D. Anderson がんセンターの Kantarjian らは，過去の治療歴や原発性もしくは二次性を問わず，FAB 分類における MDS 患者すべてに応用できる予後予測システムを提案した（表 17）67)．このシステムは，同センターを 13 年間に受診した 1,915 例の患者データをもとに作られた. IPSS, WPSS と異なり疾患の特性のみならず，患者の身体情報，過去の治療歴なども積極的に取り入れて解析され，その結果，患者身体情報として年齢と performance status が，治療歴からは赤血球もしくは血小板の輸血歴が独立した予後因子として採用された．また，染色体異常は 7 番の異常もしくは複雑型核型のみが独立した予後因子となった．この予測システムを用いることで，FAB 分類によるすべての MDS 患者において，いつの時期でも予後予測が可能となる．単一施設のデータに基づくものであり，多施設による検証が望まれる．

表 11　M. D. Anderson がんセンターより提唱された予後予測システム

予後因子	条件	配点	予後因子	条件	配点
PS	2 未満	0	骨髄芽球	5%未満	0
	2 以上	2		5-10%	1
年齢	60 未満	0		11-29%	2
	60-64	1	白血球数	2 万未満	0
	65 以上	2		2 万以上	2
血小板数	20 万以上	0	染色体	下記以外	0
	5.0-19.9 万	1			
	3.0-4.9 万	2		7 番を含む異常または複雑核型	3
	3.0 万未満	3	輸血歴	なし	0
Hb	12 以上	0		あり	1
	12 未満	2			

	score	生存中央値(月)	3 年生存率（%）	6年生存率(%)
Low	0-4	54	63	38
Int-1	5-7	25	34	13
Int-2	7-8	14	16	6
High	>8	6	4	0.4

(3) Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)

2012 年に IPSS の改訂がなされた 7). IPSS に対する種々の批判の中でも、染色体異常の持つ予後への影響を再評価する必要があるというところに答えた形となった。IPSS 作成に用いられた約 9 倍の症例が集積され、世界各国から収集された 7012 例のデータに基づくもので、多変量解析の結果、オリジナルの IPSS と同様に骨髄での芽球比率、染色体異常様式、血球減少が有意な因子として挙がった。これらをスコアリングすることで診断時からの全生存ならびに白血病化の予測が可能である。IPSS-R では各因子の点数化の方法に改訂が入っているが、特に染色体異常のリスク評価は大きく変更されている（表 18, 19)。スコア化された予後群は IPSS の 4 群から 5 群になり、より詳細な予後予測ができるようになっている(表 20)。年齢は全生存に対しては有意な因子であるものの、白血病化に対しては影響が小さいことを反映し、全生存においては年齢を加味した年齢調整 IPSS-R を計算できるようになっており、低リスク群での予後予測に特に有用と考えられる。複数のグループから検証の結果が発表されているが、今後、臨床現場で用いられ、さらに評価されていくものと思われる。

その後、IPSS-R で評価されるリスクは時間経過と共に変化すること、IPSS-R スコア点数 3.5 点で二群（高リスク、低リスク）に分けることが可能なことなどが同グループから発表されている。

＊　年齢補正 IPSS-R スコアの計算式：IPSS-R スコア＋｛(年齢－70）×[0.05－（IPSS-R スコ

ア×0.005）]｝猶、下記のウェブサイトにて簡単に IPSS-R
、年齢補正 IPSS-R の計算が可能である。(http://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/)

表 18　IPSS-R スコアと予後グループ

予後因子の配点	0	0.5	1	1.5	2	3	4
核型	Very Good	-	Good	-	Intermediate	Poor	Very poor
骨髄芽球比率（%）	≦2	-	＞2～＜5	-	5～10	＞10	-
Hb（g/dL）	≧10	-	8～＜10	＜8	-	-	-
血小板数（×10³/μL）	≧100	50～＜100	＜50	-	-	-	-
好中球数（×10³/μL）	≧0.8	＜0.8	-	-	-	-	-

リスク群	点数
Very low	≦1.5
Low	＞1.5～3
Intermediate	＞3～4.5
High	＞4.5～6
Very high	＞6

表 19　IPSS-R における染色体リスク群

予後グループ	染色体核型	生存期間中央値（年）	25%急性骨髄性白血病移行期間（年）	IPSS-R における症例の割合（%）
Very good	-Y, del(11q)	5.4	NR（到達せず）	4
Good	正常，del（5q），del(12p), del(20q), double including del(5q)	4.8	9.4	72
Intermediate	del(7q)，＋8，＋19, i(17q), any other single or double independent clones	2.7	2.5	13
Poor	-7 inv（3）/t（3q）/del(3q), double including -7/del(7q), 複雑核型（3 個の以上）	1.5	1.7	4
Very poor	複雑核型（3 個より多いもの）	0.7	0.7	7

表 20　IPSS-R による予後

リスクカテゴリー	Very low	Low	Intermediate	High	Very high
患者の割合（%）	19	38	20	13	10
生存期間中央値（年）	8.8	5.3	3	1.6	0.8
25%AML 移行期間（年）	NR	10.8	3.2	1.4	0.73

8章　治療指針

1）指針作成の根拠

本稿での治療指針作成にあたっては，日本の臨床現場での実情に則することを目的として，厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班により行われた低リスク MDS に対する免疫抑制療法の結果，朝長らによる日独不応性貧血比較研究，日本造血細胞移植学会の幹細胞移植適応ガイドライン 65）を中心に，現在までに提唱された海外でのガイドライン 68-70）を参照した．なお、NCCN ガイドラインは、現在 Version 2.2017 が入手可能である。参考のためそのフロー図の概略を本項末に参考図表 3, 4 として示した。

現在国内で施行しうる治療［支持療法（鉄キレート療法を含む），免疫抑制療法（保険適用外），サイトカイン療法（ダルベポエチンアルファ），レナリドミド，アザシチジン（5-azacytidine），化学療法，造血幹細胞移植］について，欧米におけるこれらの薬剤の適応と国内外の臨床試験結果と併せて概説した．

2）層別化

(1)エビデンスならびにエビデンスに基づいた勧告のレベル

表 21 に示した．

表 21

エビデンスのレベル		勧告のレベル	
Ia Ib	複数の無作為化比較試験のメタアナリシスにより得られたもの 少なくとも一つの無作為化比較試験により得られたもの	A	強く推奨されるもの
IIa IIb III	少なくとも一つのよくデザインされた比較試験により得られたもの 少なくとも一つのよくデザインされた研究的臨床試験により得られたもの よくデザインされた比較試験、症例対象研究などにより得られたもの	B	一般的に勧められるもの
IV	専門家委員会報告や権威者の意見	C	担当医、患者の自由意志できめてよい

(2)リスクによる層別化

MDS は多様性に富む疾患であり，たとえ同一病型であっても予後を含む病態は症例間に差がある．そのため治療法選択には患者のリスクに基づく層別化が必須である．現在広く用いられてい

るのは International Prognostic Scoring System（IPSS）によるリスク分類 5）で，支持療法から同種造血幹細胞移植の適応まで, IPSS の Low/Intermediate-1 と Intermediate-2/High に層別化することが治療法の決定に有用であると報告されている．一方で，化学療法の適応を考えるうえでは Intermediate-1 と-2 の扱いが問題になるとの指摘もあった 71）．IPSS の改訂版であり 2012 年に発表された IPSS-R においては MDS は 5 群に分類され 7)、予後予測の精度が上がっているが、これにおいては Very low, Low を低リスク、High と Very high を高リスク、Intermediate は他の因子を加味して低リスクまたは高リスクに分類することが有用であろう 7)。IPSS が発表された後に新たに提唱された予後予測として，WHO 分類の理念を導入した新たな層別化に基づいた治療指針が提唱され 6），詳細な染色体核型と予後との関連に関する研究や 72），遺伝子研究の進歩など，今後，新しい層別化方法が出てくる可能性が高い．今後の変化も考慮し，ここでは現時点で世界的に広く用いられている IPSS もしくは IPSS-R に基づく層別化を採用することとした．なお，平成 16 年度版当診療の参照ガイドにおいては，伊藤，大屋敷らの報告に従い，造血不全と急性白血病移行のリスクならびに同種造血幹細胞移植の必要性により，低リスク，中間リスク，高リスクの 3 群への層別化が行われた（本項末参考図表 2）．

3）低リスク群骨髄異形成症候群（表 22）

表 22　低リスク群骨髄異形成症候群の治療

保存的治療　（全年齢）	（エビデンス）
輸血（赤血球/血小板）	IV
EPO（国内保険適応無し）	II
ダルベポエチンアルファ	II
G-CSF	IV
鉄キレート剤	III
免疫抑制療法	
CSA（国内保険適応なし）	III
ATG（国内保険適応なし）	II
薬物療法	
レナリドミド（5q 欠失、症状のある貧血・赤血球輸血依存例）	II
アザシチジン（他治療に不応の貧血、血小板･好中球減少）	III
同種造血幹細胞移植	III/IV
1）適応	
全身状態良好、重要臓器障害無しかつリスクの悪化傾向があり、	
以下のいずれかを満たすもの	
高度の輸血依存性	
繰り返す感染症	
免疫抑制療法などの治療に対して不応	
2）ドナー	
HLA 適合血縁もしくは非血縁者、または HLA1 座不一致血縁者	
3）前処置	
骨髄破壊的前処置	
細胞破壊強度を減弱した前処置（高齢者、合併症を有する例）	

定義：IPSS で Low および Intermediate-1 のもの、IPSS-R で Very low および Low のもの

この群に含まれる患者は FAB 分類で RA と RARS の大多数に相当し，血球減少を主症状とするものの，急性白血病への移行のリスクは低いことが知られている．WHO 分類（2016 revision）では MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD), MDS with ring sideroblasts (MDS-RS), MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD) の大部分と MDS with excess blasts (MDS-EB-1)の一部がここに分類されることになる．また，日本人に多いといわれる形態学的異形成の程度が軽く，臨床的には汎血球減少を伴い白血病移行頻度の低い患者群もここに含まれる 16）．一般にこの群の患者においては骨髄不全への対策が治療の主目的になる．

この群では, 原則として血球減少が軽度で自覚症状のない患者は無治療で経過観察する【Ⅳ, C】. 症状を有する貧血（Hb 7〜8g/dL 以下）に対しては，年齢や生活状況を考慮しつつ赤血球製剤の輸血で対応するが【Ⅳ, C】, FAB 分類での非 RARS 例, すなわち環状鉄芽球が 15%未満の例や, 血清エリスロポエチン（EPO）濃度低値（500mIU/mL 以下）例においては EPO の投与により輸血回数の減少効果が示されている【Ⅱa/Ⅱb，B】73)．EPO 40,000〜60,000 単位を週 1〜3 回投与することで 4〜6 週のうちに反応が得られるとされているが，通常の EPO が効きにくい例, RARS 例で EPO 濃度低値例には G-CSF の併用が有効率を上昇させる 74). EPO により十分な反応を得るためには従来頻回の皮下注射が必要であったが，半減期の長い EPO 製剤（ダルベポエチン アルファ）はこの問題点を解決するものと期待されている 75).

国内でもダルベポエチンアルファが MDS に伴う貧血に対して適応となり、使用が可能となった。EPO と同様に低リスク MDS で貧血があり、投与前血清 EPO 濃度が低い例（500mIU/ml 以下)、赤血球輸血量の少ない例に有効性が高いとされており、低リスク MDS の中でこうした例の輸血の回避や輸血依存の軽減に有効と考えられる。投与量は成人では週 1 回 240μg を皮下投与し､状況に応じて適宜減量することとなっている｡本邦も参加した国際共同臨床試験では 76) IPSS 低リスク､中間-1 リスクにおいて血清中エリスロポエチン濃度 500mIU/mL 以下の輸血依存 MDS 52 例に対して 60, 120, 240μg の皮下投与がなされ、それぞれ 64.7%、44.4%、66.7%に赤血球輸血非依存や輸血量の減少が認められている。ダルベポエチンアルファの有害事象は比較的軽微と予想されるが、他疾患への投与においては重大な副作用も認められており、効果が見られない例に漫然と継続することは避ける必要がある。本邦も参加した臨床試験では効果不十分例へ 16 週を超えての投与はされておらず､米国の NCCN ガイドラインでは 6-8 週で効果判定するとなっている。EPO＋G-CSF 療法が IPSS Low，Int-1 を中心とした MDS 症例において白血病化に影響を与えないものの予後を改善させるという後方視的解析結果もあり 77,78)，欧米ではこの群の EPO 非高値症例に対する第一選択の治療と考えられている. 国内試験ではダルベポエチンアルファと G-CSF を含む他剤との併用は行われておらず、高リスク MDS へは投与されていない。さらに、他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない。

レナリドミドはサリドマイドの誘導体で免疫調節薬（immunomodulatory drugs）のひとつで, 多彩な薬理作用を有する薬剤である．低リスク MDS の貧血に対しても用いられ，赤血球造血の改善効果が認められている 27, 79)．特に 5 番染色体長腕の欠失（del 5q）を有する IPSS リスク Low/Int-1 の赤血球輸血依存 MDS に対しての赤血球造血促進効果は著しく，76%に治療反応が示されている．中央値で 5.4g/dL のヘモグロビン値の上昇を伴って高率（67%）に輸血依存からの脱却がみられ, さらに染色体レベルでの反応（10mg 投与例では半数以上）が 73%に報告され, 45%の例では細胞遺伝学的寛解もみられている 27)．臨床試験の多くが IPSS リスク Low/Int-1 を対象とされていることもあって生存率の改善は, 少なくとも第Ⅲ相試験で示されてはいないが, この群に対する新たな治療薬である 27)．また，現在欧米ではレナリドミドと EPO 製剤の併用による試験が実施されており, 今後, 両者の併用療法についての知見が得られるものと期待される．しかし，この条件を満たす症例は国内には多くない 26)．国内では 2010 年に 5 番染色体長腕部欠失を伴う MDS に対して承認されている（商品名レブラミド)．国内で本剤の適応に IPSS リスクに関する制限はないが，諸外国の使用ガイドラインからみても現時点で実臨床上は，IPSS Low/Int-1 かつ 5 番染色体長腕欠失例に対して用いるのが適当と考えられる 70)．1 日 10mg を 21 日間内服し，7 日間休薬する投与サイクルを繰り返す．血球減少，腹部症状，皮膚掻痒症が主な有害事象で，特に血球減少に対しては添付文書上，好中球，血小板数減少の程度によってレナリドミドの用量レベルを変更するようになっている．国内の 11 例に対する使用では，貧血の改善が全例，輸血非依存は 5 例中 5 例が達成し，ヘモグロビン上昇の中央値は 6.0g/dL であった．細胞遺伝学的完全寛解は評価可能 10 例中 3 例に認められている 80)．また，投与されたレナリドミドの 80%以上が未変化体として尿中に排泄されることより，腎機能による投与量調節が必要である．さらに，レナリドミドはサリドマイドの誘導体で動物実験での催奇形性が認められ，ヒトにおいても催奇形性が懸念される．そのため医療サイドと患者サイドの双方で厳重な薬剤管理が必要であり「レブラミド適正管理手順」（RevMate，レブメイト）の遵守が求められている（レブラミド添付文書)．

ATG もしくはシクロスポリンによる免疫抑制療法もこの群の血球減少に対して有効である（保

険適用外）．国内の経験では，血球形態に著しい異形成のみられない例で，65 歳以下の患者には，シクロスポリン 4mg/kg の経口投与による免疫抑制療法が有効なことが多い（保険適用外）81）【Ⅲ，B】．反応例の多くはシクロスポリン依存性であり，長期投与に伴う細菌・真菌・ウイルスなどによる日和見感染症や，潜在的な悪性腫瘍の顕在化に注意を要する．シクロスポリンと比べ短期的有害事象が多い 82，83）が，欧米からは ATG，あるいは ATG とシクロスポリンとの併用の有用性が報告されている（保険適用外）【Ⅱb，B】．MDS に対する免疫抑制療法の効果は，若年，HLA-DR15 の存在，骨髄低形成と関連するという報告 84）や，高感度法による PNH クローンの存在（0.003%以上）と有意に関連するとの報告がある 65）【Ⅲ，B】

日本でも承認されたアザシチジン（5-azacytidine，商品名ビダーザ）は DNA メチル化阻害薬のひとつで，欧米では既に MDS に対する治療薬として用いられている．本剤は RNA，DNA の両方に取り込まれるため，蛋白質合成阻害による殺細胞効果と DNA メチル化阻害による細胞増殖抑制作用が報告されている．低リスク群に対してアザシチジンは一定の効果を示す．アザシチジンと支持療法との無作為化割付試験のひとつに，輸血を必要とする，血小板減少が強い（あるいは血小板輸血を必要とする）または好中球減少が強い（経静脈的抗生剤投与が必要）という条件を満たす RA，RARS 患者が 20 数%含まれていたが 85），アザシチジン投与例では 59%に血液学的反応がみられていた．NCCN ガイドラインでも低リスク MDS の血小板減少や好中球減少症例，また種々の治療に反応しない貧血に対してアザシチジンを使用するようになっている 70）．しかし一方で，この群に対するアザシチジンの生存期間延長効果は明らかでなく，有害事象を考えると臨床試験として使用すべきとの発表もある 86）．日本では FAB 分類における MDS 全般への使用が可能であるが，添付文書にも記載されているように芽球比率 5%未満の症例，その多くは低リスク群にあたるが，こういった症例に用いる際は適応を慎重に考慮する必要がある．本剤の有害事象として国内臨床試験において 88.7%の好中球減少と 84.9%の血小板減少が報告されており，治療によって少なくとも一過性に血球減少が悪化することが極めて高率に想定されるため，使用に際しては十分な対応が必要である（高リスクの項を参照）．

赤血球輸血依存性の患者における鉄過剰症は，肝臓，心臓など重要臓器の障害をきたす深刻な問題であり，鉄キレート剤が併用されるが【Ⅲ，B】，体内貯蔵鉄量の減少のためにはデフェロキサミンでは連日もしくは週 5 回の持続皮下・静脈内投与が必要とされ 87），患者への負担は少なくない．経口鉄キレート剤であるデフェラシロクスはデフェロキサミンと比較して患者への負担が軽く，鉄キレート療法を実施しやすい．輸血による鉄過剰に伴う臓器障害やそのマネージメントについては諸外国を含め複数のガイドラインがある．国内では特発性造血障害に関する調査研究班から診療ガイドが出されており，それに沿った鉄キレート療法の実施が望ましい 88）【Ⅲ】．

血小板減少や血小板の機能低下による出血症状に対しては血小板輸血を行うが，反復する輸血による同種抗体の産生を防ぐため，高度の血小板減少（0.5 万/mL 以下）を認める患者以外では，予防的血小板輸血を行うことなく，感染症併発時，粘膜出血や深部出血のみられる場合もしくは出血を伴う外科的処置の前後にとどめるのが望ましい【Ⅳ，C】．最近，欧米では MDS に対する血小板造血刺激因子製剤の検討が始まっている．まだ，有効性の結果は得られていないが，血小板減少に対する新たなアプローチである 89）．好中球減少の著しい例（500/mL 以下）に対する G-CSF の皮下投与による感染症の予防効果は確立しておらず，漫然とした使用は推奨されない．しかし感染症併発時には，Sweet 症候群などの悪化もしくは併発のおそれもあるが，十分量の抗生剤とともに G-CSF の併用が勧められる【Ⅳ，C】90）．

この群に対する同種造血幹細胞移植の検討もなされている．決断分析の手法を用いた移植時期の解析では，IPSS リスク Low，Int-1 の症例は病期が進行してからの移植のほうが望ましいとされており，この群に対する同種造血幹細胞移植適応は慎重に判断する必要がある 91）．一般には，リスクの悪化または悪化傾向がある症例，高度の輸血依存例，繰り返し感染症がみられる例，免疫抑制療法などほかの治療に反応がみられない例が同種造血幹細胞移植の候補となる．移植の施行にあたっては，患者年齢，全身状態，ドナーとの HLA 適合性などをも勘案し，患者の同意を十分に得ることが不可欠であることはいうまでもない．これらの条件を満たす患者のなかでも，55 歳以下で HLA 一致同胞が得られる場合は高い長期生存率が報告されている 92）．非血縁者間骨髄移植や HLA 一座不適合血縁者間移植などでは，長期生存率は 10%程度低下することが知られている 93）．移植前処置は標準的なものを基本とするが，50～55 歳を目安としてそれを超えた症例や，重篤な移植関連毒性が予想される合併症を有する例 94）に対しては強度を減弱した前処

置を用いた造血幹細胞移植（reduced-intensity stem cell transplantation：RIST）を考慮する．一方，HLA 2 座以上不適合血縁者をドナーとした移植，非血縁臍帯血移植はいずれも臨床試験の枠内で施行されるべきである 95)．現在，国内でこの群に対する保険治療として実施可能なのは，支持療法（輸血，感染症対策，G-CSF，鉄キレート療法），レナリドミド，アザシチジン，同種造血幹細胞移植である．しかし，国際的にはサイトカイン療法，免疫抑制療法も一般診療として実施可能である．

4）高リスク群骨髄異形成症候群

定義；IPSS で Intermediate-2 および High の全例、IPSS-R で High および Very high の全例および Intermediate の一部

FAB 分類で RAEB の一部と RAEB-t の大部分が，また WHO 分類では予後不良染色体を持つ MDS-EB-1，MDS-EB-2 の大部分，および一部の AML がこの群に相当する．この群では腫瘍細胞，特に芽球など幼若成分の増殖に伴う自覚症状がみられることがあり，血球減少や白血病への進展リスクが高く，支持療法のみによる自然経過での予後は不良である．したがって，根治的な治療法である標準的な同種造血幹細胞移植が施行可能であれば，原則としてこれを速やかに実施する．55 歳未満の患者で，HLA 血清学的 1 座不適合以内の血縁ドナーが存在し，同種移植に耐えられる全身状態の良好の症例が最もよい適応である【Ⅱa，B】96, 97)．同種造血幹細胞移植の予後不良因子として，予後不良染色体異常，骨髄芽球比率が高いこと，診断から移植までの期間が長いこと，ならびに年齢があげられており 92, 98, 99)，移植までの疾患コントロール目的以外で同種造血幹細胞移植前の寛解を目指した化学療法の意義については確立していないと考えられている 100)．血縁者にドナー候補者が存在しない場合，非血縁者間移植を検討するが【Ⅲ，B】，移植までに要する時間を考慮すれば支持療法のみで移植の実施まで対応することは，ときに困難となる．しかし日本の骨髄バンクからの報告では RAEB，RAEB-t に対する HLA 一致非血縁者からの移植も実施できると一定の長期生存が報告されており，特に HLA 一致ドナーが得られれば代替ドナーとして考慮される．後述のアザシチジンを同種移植の前治療として行う意義については、移植前治療として強力な化学療法と比較したものが少数にとどまるため十分明らかになっていないが、これらの報告においてはアザシチジン使用例の移植成績は強力化学療法と同等であり、ドナー準備を待つまでのつなぎ療法としてアザシチジン投与は許容されると考えられる【IIa, B】101, 102)。

また，高リスク群の一部，特に若年例で染色体異常，PS，罹病期間などの予後不良因子がない例では強力化学療法に対する反応性がよいとされており 103)，同種造血幹細胞移植が実施されない場合には治療の選択肢となる．こうした例以外への強力化学療法は，腫瘍量を減少させる目的で実施されるが，寛解に至っても化学療法のみによる持続期間は短い．低用量化学療法の効果は一般に限定的で，幼若細胞の一時的なコントロールは可能であるが予後を延長させうるか明らかでない．高リスク MDS に対して強力寛解導入療法と低用量寛解導入化学療法を比較した国内の試験では，登録例数が不十分で統計学的な比較はなされていないものの，寛解率では強力療法群が高かったにもかかわらず（64.7% vs 43.9%），2 年全生存率ではほぼ同等であった（28.1% vs 26.0%）104)．

この群に対して新規薬剤である DNA メチル化阻害薬が予後を改善することが示されており，同種造血幹細胞移植，強力化学療法が実施されない例に対しては，まず，DNA メチル化阻害薬による治療を試みる．DNA シトシン残基のメチル化によって遺伝子発現が抑制されるが，MDS では多くの遺伝子がメチル化を受けており，複製時のメチル化阻害によりこれが解除されて腫瘍性増殖の抑制がなされるものと期待されていた．米国におけるアザシチジンと支持療法の比較試験は MDS のすべての病型において，白血病化を遅らせ，生存期間を延長し，QOL を改善することが報告され 85)，さらに欧米における高リスク MDS を対象とした通常治療（支持療法，低用量化学療法，強力化学療法）との第Ⅲ相比較試験において生存期間の延長，白血病化までの期間延長が示された 105)．これまで同種造血幹細胞移植以外に MDS の予後を有意に改善できる治療法・薬剤はなかったため，MDS に対する新しい治療選択肢として極めて重要である．国内臨床試験（Ⅰ/Ⅱ相）の結果では，IPSS Int-2，High の 30 例に対して使用されており，血液学的完全寛

解はそれぞれの群で 13.3%．骨髄寛解 6.7%ずつを合わせてそれぞれのリスク群において 20%の寛解が得られている．また血液学的改善はそれぞれ 38.5%，53.3%であった．アザシチジンは国内でも使用可能であり，根治的な治療としての同種造血幹細胞移植が実施できない高リスク MDS 例ではまず考慮されるべき治療と考えられる 106)．75mg/m^2 のアザシチジンを 1 日 1 回皮下注もしくは点滴静注にて 7 日間連日投与し，それを 28 日サイクルで繰り返す．本剤の有効性は約 25%の例で 4 コース後にも出てくるとされており，明らかな疾患の増悪や有害事象による中止を除いて少なくとも 4〜6 コースは継続したあとに有効性を判断する必要がある．さらに，本剤は血液学的改善以上の反応があった例ではできるだけ長く投与するほうがよいという考えもあり，標準的な投与期間（治療期間）は定まっていない 86)．しかし，アザシチジンによって一定の割合で MDS 治癒例が出るという明らかなエビデンスはない．有害事象では前述のように，血球減少症が高率にみられ，国内試験で好中球減少（88.7%），白血球減少症（84.9%），血小板減少症（86.8%），ヘモグロビン減少（73.6%）が報告されている．特徴的なものとして腎尿細管性アシドーシス（血清重炭酸塩低下）がある（国内試験での報告はない）．血球減少症の程度，腎機能（血清重炭酸塩の測定：注・静脈血ガス分析による重炭酸塩で代用可）によって投与量の調節が必要である（添付文書を参照）．

化学療法の施行が不可避の場合は AML に準じた多剤併用療法を行うが，MDS のみを対象として実施された強力化学療法の前向き試験は少ない 107)【Ⅳ，C】．国内の検討では一定の割合で寛解が得られることがわかっているが，化学療法のみによる長期生存は決して多くないと考えられている 108)．血縁ドナーが見出されない場合，化学療法を行うことなく，速やかに非血縁臍帯血移植もしくは HLA2 座以上不適合血縁者間移植を行うことで優れた成績も報告されているが 109, 110)，現時点では研究的治療の域を出ない．55 歳以上 65 歳未満の患者で HLA 一致同胞ドナーを有する臓器機能の保たれた患者には RIST が試みられている 111, 112)．RIST における移植前化学療法の必要性，移植前処置，GVHD 予防法など，未解決の課題も多いものの，これらの患者に対する化学療法の成績も十分でないことからこの分野の臨床研究の進展が期待される．

なお，参考として，日本造血細胞移植学会による骨髄異形成症候群（成人）に対する造血細胞移植ガイドラインから，リスク別の移植適応を表 23 として示す 95)．

表 23　日本造血細胞移植学会ガイドラインによる MDS に対する移植適応（抜粋）

病型リスク	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血移植*6
de novo MDS			
Lower risk（低リスク群）*1,*3	CO	CO	CO / Dev
Higher risk（高リスク群）*2	S	S	CO
therapy-related MDS	S	S	CO
AML transformed from MDS	S	S	CO
CMML*5			
Lower risk（IPSS: low, intermediate-1）	CO	CO	CO / Dev
Higher risk（IPSS: intermediate-2, high）	S	S	CO

S: standard of care　移植が標準治療である
CO: clinical option　症例により移植を考慮しても良い
Dev: developmental　開発中であり、臨床試験として実施すべき

*1　低リスク群 : IPSS: low / intermediate-1, IPSS-R: very low, low, intermediate*4, WPSS: very low, low, intermediate
*2　高リスク群 : IPSS: intermediate-2 / high, IPSS-R: intermediate*4, high, very high, WPSS: high, very high
*3　低リスク群においては、血球減少高度で血液補充療法依存性あるいは重症感染症・出血ハイリスクの症例で、ほかの保存的治療法無効の場合に同種移植を考慮する。
*4　IPSS-R: intermediate の症例においては年齢、全身状態、血清フェリチン値、血清 LDH 値を参考にして lower, higher のいずれかに分類し、個々の症例で移植適応を考慮する。
*5　CMML は移植適応についての検証がなされておらず、今後の課題である。
*6　代替ドナーのうち、臍帯血移植に関しては移植前治療、患者年齢、臍帯血 CD34 細胞数などによ

り推奨度が異なる。HLA-allele　1 座不適合の非血縁移植と HLA　1 抗原不適合血縁移植は臍帯血移植と同等の成績であるが、それ以外の HLA 不適合移植に関しては十分なエビデンスがなく、Dev とする。

9章 未解決の問題と将来展望

MDS の研究は，疫学・ゲノム異常・免疫異常など様々な観点から進んでおり，治療の進歩もみられている．前述の通り 2016 年には WHO 分類が改訂された 4)．しかし，なお解決するべき項目が存在するため，この項で主な問題点と将来の展望を述べる．

緒言で述べたように，MDS は多様な病態を含む疾患群であるために，今後病態の解明が進むにつれて，疾患の分類・単位の再編成が行われるものと思われる．MDS 周辺の骨髄造血障害疾患として ICUS, IDUS, CHIP, CCUS が挙げられるが（NCCN guideline ,ver2. 2017)、 周辺疾患との鑑別は，染色体分析・遺伝子解析技術が進んだ現在も、骨髄の異形成の判定が重要な役割を果たす．異形成の判断に関してはなるべく客観的な指標を導入する必要があり，国際的なレベルでの標準化が進められている．この指針で紹介した表 4 はその成果といえる．また「7. 検査所見」で詳細に解説されている芽球のカウント方法の統一は，診断にかかわる重要な問題と考えられ，コンセンサスの確立が望まれる．予後や疾患の進展、治療適応も含め、周辺疾患についてもさらなる病態把握が望まれる。免疫異常による骨髄不全の病態把握が進むことで，免疫抑制療法の適応が最適化されることが望まれる。

FAB 分類を基にした IPSS は既に多くの臨床試験で予後分類の方法として用いられ，臨床の現場にも導入されているが，2008 年の WHO 分類の発表のあとにこれを基にした WPSS が提唱された 6)．WPSS の染色体異常の分類は IPSS と同じものが用いられている．しかし IPSS で用いられている染色体異常は分裂中期の核型分析に基づいているが，SNPs アレイを用いた分析結果を用いたほうがより多くの異常を検出でき，さらに予後をよりよく反映することが示されている 113)．多数の症例の集積が進み，IPSS で用いられているよりも多くの種類の核型異常の意義が明らかにされている．IPSS や WPSS の項目の改善，および WPSS では取り込まれていなかった因子を取り込む形で，IPSS-R が提唱された．また SF3B1 等のスプライシング関連遺伝子，TET2 などのエピゲノム調節遺伝子の変異など前述の新たな遺伝子異常を含めて 47, 50)予後と相関すると考えられている多くの遺伝子に関する異常が知られるようになった. 7, 45, 114) IPSS-R に遺伝子異常を因子として加えた予後予測も提唱されている 115)．今後 IPSS-R に基づく予後送別化した研究が進むこと、それにより IPSS-R に基づく治療戦略、中でも intermediate 群に対する治療選択の最適化が望まれる．

レナリドミドが奏効するとされる 5q−症候群や 27)，免疫抑制療法が奏効するとされる若年者，HLA-DR15 陽性の低リスク MDS など 81)，特異的な治療の効果が示された患者群があり，これらの群の予後予測システムは MDS 全体に対する包括的な予後予測なシステムとは分けて考える必要性も出てくるものと思われる．その他に，骨髄の線維化の予後不良因子としての意義も，今後の検討でより明確になることが望まれる 28)．

MDS の治療および支持療法の分野では，諸外国で認可されている薬剤が日本では使用できないケース（drug lag）や，学術的には有効性が確認されながら海外も含め導入に至っていないケースが多くみられる．平成 26 年の時点で，エリスロポエチン受容体作動薬が認可された．しかし，MDS による血小板減少例に対するトロンボポエチン受容体作動薬については第 3 相試験の当初芽球増加があり試験は中止になったものの、フォローアップでは急性骨髄性白血病発症率は有意差がなかった 116, 117)．今後トロンボポエチン受容体作動薬についても臨床試験が望まれる．免疫抑制療法として用いられるシクロスポリン A や ATG など，多くの薬剤は使用できない．現在保険適応外ではあるが、2017 年 NCCN のガイドラインでは、5q－を伴わない低リスク MDS の貧血に対しても血清エリスロポエチン低値(500mIU/mL 以下)の場合エリスロポエチン受容体作動薬不応の場合、レナリドミドを追加することを推奨している(2017NCCN ガイドライン、118)．また、高リスク MDS では効果があまり期待できない一方、MDS-005 試験（第 3 相試験）において低リスク MDS では、エリスロポエチン受容体作動薬が適応外の時にもレナリドミドは効果が期待できると報告されている 119, 120)．血清エリスロポエチン（EPO）濃度が高値の低リスク

MDS 例に対して、免疫抑制療法の効果が期待しにくい際の治療法として、今後レナリドミドが選択肢の一つとなる可能性がある．前述の通り、低リスク MDS におけるアザシチジンの役割も今後の検討課題である．アザシチジン不応例あるいは投与中の増悪例に対する治療は未解決の問題であり、rigosertib への反応は両者で異なり治療抵抗性の機序が異なる可能性も示唆される 121)．移植非適応例では支持療法、イダマイシン・シタラビンによる古典的化学療法、新規薬剤の臨床試験、アザシチジン増量などの選択肢が考え得るが、アザシチジン後の治療戦略検討にあたり、治療抵抗性機序の解明も望まれる．

PLK-1/PI3K 阻害薬である rigosertib は国内で臨床試験が進行中であり、他の PLK-1 阻害薬、免疫系に作用する PD-1 阻害薬・PDL-1 阻害薬、エピゲノムに作用する IDH-1 阻害薬、IDH-2 阻害薬なども海外で臨床試験が進行中である．一刻も早く最良の治療法を提供出来るようにするために，これらの薬剤の臨床試験をいっそう推進する必要がある．

遺伝子体細胞変異の解析による治療選択も今後研究が期待される．TET2 変異例ではアザシチジンの治療効果が高いという報告はあるものの、MDS で高頻度に認めるスプライス調節に関わる遺伝子変異と治療反応性との関連は認められていない．遺伝子変異解析やエピゲノムの改正期にに基づく治療選択も今後期待される．

移植に関しては，その位置づけ・方法を含め，国際的にもいまだ不明なことが多い．MDS のリスク別の移植適応，移植のタイミング，移植前の化学治療による腫瘍量減量の意義，前処置の強度など，多くの問題が未解決のまま残されている．移植・移植以外の治療を比較した前方視的試験は不足しているが、現在高リスク MDS（50-75 歳）に対する第 3 相比較試験が進行中である 122)．移植症例を対象とした CIBMTR スコアを用いたリスク分類も提唱された 123)．さらに DNA メチル化阻害剤を移植前後に使用することで，安全に腫瘍量を減らしたり再発を予防したりする試みがなされており 124)，その有用性も今後明らかにされる必要がある．

参考図表 1　不応性貧血(骨髄異形成症候群)の重症度基準
厚生労働省　特発性造血障害に関する調査研究班（平成 16 年度改訂）

stage　1　軽　症　　下記以外

stage　2　中等症　　骨髄で芽球 5%未満、かつ末梢血で芽球 1%未満で、
以下の 1 項目以上を満たす
ヘモグロビン濃度　10 g/dl 未満
好中球　　1,000/μl 未満
血小板　　50,000/μl 未満

stage　3　やや重症　　骨髄で芽球 5%未満、かつ末梢血で芽球 1%未満で、
赤血球輸血を必要とするか、以下の 1 項目を満たす
好中球　　500/μl 未満
血小板　　20,000/μl 未満

stage　4　重　症　　骨髄で芽球 5%以上、10%未満、
または、血小板輸血を必要とする

stage　5　最重症　　骨髄または末梢血で芽球 10%以上、
または感染症で 2 回以上入院の病歴がある。

参考図表 2　低、中間、高リスク群への層別化と IPSS の関係（平成 16 年度版）

IPSS									
Low	芽球	<5%							
	cytopenia	0/1							
	核型	良好							
	リスク	低							
Int-1	芽球	<5%	<5%	<5%	<5%	5-10%	5-10%	5-10%	
	cytopenia	0/1	0/1	2/3	2/3	0/1	0/1	2/3	
	核型	中間	不良	良好	中間	良好	中間	良好	
	リスク	低	低	低	低	中間	中間	中間	
Int-2	芽球	<5%	5-10%	5-10%	5-10%	11-20%	11-20%	11-20%	21-30%
	cytopenia	2/3	2/3	0/1	2/3	0/1	0/1	2/3	0/1
	核型	不良	中間	不良	不良	良好	中間	良好	良好
	リスク	高	高	高	高	中間	高	中間	中間
High	芽球	11-20%	11-20%	11-20%	21-30%	21-30%	21-30%	21-30%	21-30%
	cytopenia	2/3	0/1	2/3	0/1	0/1	2/3	2/3	2/3
	核型	中間	不良	不良	中間	不良	良好	中間	不良
	リスク	高	高	高	高	高	高	高	高

低リスク群　　支持療法単独、もしくはサイトカイン療法、免疫抑制療法
中間リスク群　　待機的同種造血幹細胞移植もしくは化学療法
高リスク群　　すみやかな同種造血幹細胞移植もしくは化学療法

参考文献

1） Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al : Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982 ; 51 : 189-199.
2） Jaffe WS, Harris NL, Stein H, Vardiman JW（eds）: World Health Organization Classification of Tumors : Pathology and Genetics, Tumor of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon, 2001.
3） Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al（eds）: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon, 2008.
4） Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127:2391-2405.
5） Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al : International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997 ; 89 : 2079-2088.
6） Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al : Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 3503-3510.
7） Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012 ; 120 : 2454-2465.
8） Brunning RD, Bennet JM, Flandrin G, et al : WHO histological classification of myelodysplastic syndromes. In : World Health Organization Classification of Tumours : Pathology and Genetics of Tumour of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Jaffe WS, Harris NL, Stein H, Vardiman JW（eds）, IARC Press, Lyon, p62-73, 2001.
9） Brunning R, Orazi A, Germing U, et al : Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In : WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al（eds）, IARC Press, Lyon, p88-93, 2008.
10） Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al : Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes : Consensus statements and report from a working conference. Leuk Res 2007 ; 31 : 727-736.
11） 朝長万左男，松田　晃：不応性貧血（骨髄異形成症候群）の形態学的異形成に基づく診断確度区分と形態診断アトラス http://www.jslh.com/MDS.pdf
12） Matsuda A, Jinnai I, Miyazaki Y, et al : Proposals for a grading system for diagnostic accuracy of the myelodysplastic syndromes. Clin Leuk 2008 ; 2 : 102-106.
13） Ishiyama K, Karasawa M, Miyawaki S, et al : Aplastic anaemia with 13q- : A benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy. Br J Haematol 2002 ; 117 : 747-750.
14） Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al : Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. Blood 2005 ; 106 : 2633-2640.
15） Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al : Differences in the distribution of subtypes according to the WHO classification 2008 between Japanese and German patients with refractory anemia according to the FAB classification in myelodysplastic syndromes. Leuk Res 2010 ; 34 : 974-980.
16） Rosati S, Mick R, Xu F, et al : Refractory cytopenia with multilineage dysplasia : Further characterization of an ‘unclassifiable’ myelodysplastic syndrome. Leukemia 1996 ; 10 : 20-26.
17） Matsuda A, Jinnai I, Yagasaki F, et al : Refractory anemia with severe dysplasia : Clinical significance of morphological features in refractory anemia. Leukemia 1998 ; 12 : 482-485.
18） Matsuda A, Jinnai I, Yagasaki F, et al : New system for assessing the prognosis of refractory anemia patients. Leukemia 1999 ; 13 : 1727-1734.
19） Germing U, Gattermann N, Aivado M, et al : Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia（AISA）: A time-tested distinction. Br J Haematol 2000 ; 108 : 724-728.

20）Germing U, Strupp C, Kuendgen A, et al : Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. Haematologica 2006 ; 91 : 1596-1604.
21）Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al : Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia according to the FAB classification. Leukemia 2007 ; 21 : 678-686.
22) Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, et al. International Working Group on Morphology of MDS IWGM-MDS. Quality control initiative on the evaluation of the dysmegakaryopoiesis in myeloid neoplasms: Difficulties in the assessment of dysplasia. Leuk Res. 2016; 45: 75-81.
23) Kawai N, Matsuda A, Jinnai I, et al. Proposal of criteria for dyserythropoiesis in the diagnosis of myelodysplastic syndromes. Int J Hematol. 2016; 103: 227-233.
24）Knipp S, Strupp C, Gattermann N, et al : Presence of peripheral blasts in refractory anemia and refractory cytopenia with multilineage dysplasia predicts an unfavourable outcome. Leuk Res 2008 ; 32 : 33-37.
25）Toyama K, Ohyashiki K, Yoshida Y, et al : Clinical implications of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes : A multicentric study in Japan. Leukemia 1993 ; 7 : 499-508.
26）Tasaka T, Tohyama K, Kishimoto M, et al : Myelodysplastic syndrome with chromosome 5 abnormalities : A nationwide survey in Japan. Leukemia 2008 ; 22 : 1874-1881.
27）List A, Dewald G, Bennett J, et al : Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med 2006 ; 355 : 1456-1465.
28）Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al : Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 754-762.
29) Bae E, Park CJ, Cho YU, et al. Differential diagnosis of myelofibrosis based on WHO 2008 criteria: acute panmyelosis with myelofibrosis, acute megakaryoblastic leukemia with myelofibrosis, primary myelofibrosis and myelodysplastic syndrome with myelofibrosis. Int J Lab Hematol. 2013;35(6):629-636.
30) Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, Ebert BL. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. Blood. 2015; 126: 9-16.
31）Valent P, Horny HP : Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS : Update and open questions. Eur J Clin Invest 2009 ; 39 : 548-553.
32）Valent P, Fonatsch C, Stindl R, et al : Normal bone marrow function over 6 years in a patient with dysplastic hematopoiesis and a complex karyotype. Leuk Res 2004 ; 28 : 651-655.
33）Lee SH, Erber WN, Porwit A, et al : ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. Int J Lab Hematol 2008 ; 30 : 349-364.
34) Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, et al., Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. J Clin Oncol. 2011;29: 428-34.
35) Gundestrup M, Klarskov Andersen M, Sveinbjornsdottir E, et al. Cytogenetics of myelodysplasia and acute myeloid leukaemia in aircrew and people treated with radiotherapy. Lancet. 2000;356: 2158.
36) Schnatter AR, Glass DC, Tang G, et al. Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. J Natl Cancer Inst. 2012;104: 1724-37.
37) Tong H, Hu C, Yin X, et al. A Meta-Analysis of the Relationship between Cigarette Smoking and Incidence of Myelodysplastic Syndromes. PLoS One. 2013;8: e67537.
38) Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa E, et al., Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2015;373: 35-47.

39) Kwok B, Hall JM, Witte JS, et al., MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. Blood. 2015;126: 2355-61.
40) Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al., Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. Blood. 2015;125: 1367-76.
41) Busque L, Patel JP, Figueroa ME, et al., Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. Nat Genet. 2012;44: 1179-81.
42) Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al., Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med. 2014;371: 2488-98.
43) Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, et al., Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med. 2014;371: 2477-87.
44) Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al., Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. Nature. 2011;478: 64-9.
45) Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al., Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. 2011;364: 2496-506.
46) Bejar R, Stevenson K, Caughey BA, et al., Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2012;30: 3376-82.
47) Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al., Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood. 2013;122: 3616-27.
48) Christopeit M, Kroger N, Haferlach T, Bacher U. Relapse assessment following allogeneic SCT in patients with MDS and AML. Ann Hematol. 2014;93: 1097-110.
49) Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I, et al., Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. Blood. 2014;124: 1513-21.
50) Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al., Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2014;28: 241-7.
51) Langemeijer SM, Kuiper RP, Berends M, et al., Acquired mutations in TET2 are common in myelodysplastic syndromes. Nat Genet. 2009;41: 838-42.
52) Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al., Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. Cancer Cell. 2010;18: 553-67.
53) Abdel-Wahab O. Genetics of the myeloproliferative neoplasms. Curr Opin Hematol. 2011;18: 117-23.
54) Nikoloski G, Langemeijer SM, Kuiper RP, et al., Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes. Nat Genet. 2010;42: 665-7.
55) Thol F, Friesen I, Damm F, et al., Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2011;29: 2499-506.
56) Kon A, Shih LY, Minamino M, et al., Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms. Nat Genet. 2013;45: 1232-7.
57) Ebert BL, Pretz J, Bosco J, et al., Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. Nature. 2008;451: 335-9.
58) Starczynowski DT, Kuchenbauer F, Argiropoulos B, et al., Identification of miR-145 and miR-146a as mediators of the 5q- syndrome phenotype. Nat Med. 2010;16: 49-58.
59) Wong TN, Ramsingh G, Young AL, et al., Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. Nature. 2015;518: 552-5.
60) Malcovati et al, American Society of Hematology meeting, SanDiego, USA. December 2016. Abstract number #298.
61) Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, et al., Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. Nat Genet. 2016 on-line.
62) 吉田弥太郎，ほか：1997 年度不応性貧血全国実態調査．厚生科学研究・血液系疾患調査研究班特発性造血障害調査分科会平成 9 年度研究業績報告書，p29-30，1998.
63) 通山　薫，ほか：不応性貧血症例の新規登録の報告．厚生労働科学研究・特発性造血障害調査研究班平成 15 年度研究業績報告書，p102-103，2004.

64) Westers TM, Ireland R, Kern W, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. Leukemia. 2012; 26: 1730-1741.
65) Wang H, Chuhjo T, Yasue S, et al : Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. Blood 2002 ; 100 : 3897-3902.
66) Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). Haematologica. 2011:96: 1433-1440.
67) Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, et al : Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. Cancer 2008 ; 113 : 1351-1361.
68) Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, et al : Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes : A statement from the Italian Society of Hematology. Haematologica 2002 ; 87 : 1286-1306.
69) Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al : Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2003 ; 120 : 187-200.
70) NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic syndromes V. 2. 2010.
71) Oosterveld M, Wittebol SH, Lemmens WA, et al : The impact of intensive antileukaemic treatment strategies on prognosis of myelodysplastic syndrome patients aged less than 61 years according to International Prognostic Scoring System risk groups. Br J Haematol 2003 ; 123 : 81-89.
72) Haase D, Germing U, Schanz J, et al : New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes : Evidence from a core dataset of 2124 patients. Blood 2007 ; 110 : 4385-4395.
73) Hellstrom-Lindberg E : Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes : A meta-analysis of 205 patients from 17 studies. Br J Haematol 1995 ; 89 : 67-71.
74) Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, et al : Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin : Results from a randomized phase Ⅱ study and long-term follow-up of 71 patients. Blood 1998 ; 92 : 68-75.
75) Musto P, Lanza F, Balleari E, et al : Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2005 ; 128 : 204-209.
76) Jang JH, Harada H, Shibayama H, et al. A randomized controlled trial comparing darbepoitin alfa doses in red blood cell transfusion-dependent patients with low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes. Int J Hematol. 2015; 102: 401-12.
77) Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al : Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF : The GFM experience. Blood 2008 ; 111 : 574-582.
78) Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al : Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 3607-3613.
79) Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al : Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate- 1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. Blood 2008 ; 111 : 86-93.
80) Harada H, Watanabe M, Suzuki K, et al : Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate- 1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5q abnormality. Int J Hematol 2009 ; 90 : 353-360.
81) Ishikawa T, Tohyama K, Nakao S, et al : A prospective study of cyclosporine A treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndrome : presence of CD55 (-) CD59 (-) blood cells predicts platelet response. Int J Hematol 2007 ; 86 : 150-157.
82) Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, et al : Antithymocyte globulin for treatment of the bone

marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. Ann Intern Med 2002；137：156-163.
83）Steensma DP, Dispenzieri A, Moore SB, et al : Antithymocyte globulin has limited efficacy and substantial toxicity in unselected anemic patients with myelodysplastic syndrome. Blood 2003；101：2156-2158.
84）Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, et al : Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. J Clin Oncol 2008；26：2505-2511.
85）Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al : Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome : A study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol 2002；20：2429-2440.
86）Gotze K, Platzbecker U, Giagounidis A, et al : Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes（MDS）: Practical recommendations of the German MDS Study Group. Ann Hematol 2010；89：841-850.
87）Borgna-Pignatti C, Franchini M, Gandini G, et al : Subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients affected by onco-hematologic diseases and iron overload. Haematologica 1998；83：788-790.
88）研究代表者：小澤敬也，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（平成 20 年度）輸血後鉄過剰症の診療ガイド，2008.
89）Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, et al : Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. J Clin Oncol 2010；28：437-444.
90）Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A, et al : Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colonystimulating factor. Blood 1990；76：36-43.
91）Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al : A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes：Delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. Blood 2004；104：579-585.
92）Sierra J, Perez WS, Rozman C, et al：Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. Blood 2002；100：1997-2004.
93）骨髄移植推進財団データ・試料管理委員会，日本骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植の成績報告書（2007 年度集計），2007.
94）Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al : Hematopoietic cell transplantation（HCT）-specific comorbidity index : A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood 2005；106：2912-2919.
95）骨髄異形成症候群（成人）第２版，造血細胞移植ガイドライン第３巻（日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編）
96）Bornhauser M, Storer B, Slattery JT, et al：Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. Blood 2003；102：820-826.
97）Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, et al : Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia：A comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors. Blood 1996；87：51-58.
98）Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE, et al : Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age. Blood 2000；95：1188-1194.
99）Nevill TJ, Fung HC, Shepherd JD, et al : Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1998；92：1910-1917.
100）Anderson JE, Gooley TA, Schoch G, et al：Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia : Evaluation of transplantation as initial therapy or following induction

chemotherapy. Blood 1997；89：2578-2585.
101) Gerds AT, et al. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 1211-1218.
102) Damaj G, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies. J Clin Oncol 2012; 30: 4533-4540.
103）Kantarjian H, Beran M, Cortes J, et al：Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. Cancer 2006；106：1099-1109.
104）Morita Y, Kanamaru A, Miyazaki Y, et al：Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group. Int J Hematol 2010；91：97-103.
105）Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al：Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes：A randomised, open-label, phaseⅢ study. Lancet Oncol 2009；10：223-232.
106) Uchida T, Ogawa Y, Kobayashi Y, et al. Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. Cancer Sci. 2011;102: 1680-86.
107）Scott BL, Estey E：Management of myelodysplastic syndromes：2008 update. Oncology（Williston Park）2008；22：1344-1352.
108）Okamoto T, Kanamaru A, Shimazaki C, et al：Combination chemotherapy with risk factor-adjusted dose attenuation for high-risk myelodysplastic syndrome and resulting leukemia in the multicenter study of the Japan Adult Leukemia Study Group（JALSG）：Results of an interim analysis. Int J Hematol 2000；72：200-205.
109) Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al：Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome. Blood 2003；101：4711-4713.
110）Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, et al：Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen（NIMA）-mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism. Blood 2004；104：3821-3828.
111）de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, et al：Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome：Dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2004；104：865-872.
112）Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al：Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. Blood 2006；108：836-846.
113）Gondek LP, Tiu R, O’Keefe CL, et al：Chromosomal lesions and uniparental disomy detected by SNP arrays in MDS, MDS/MPD, and MDS-derived AML. Blood 2008；111：1534-1542.
114) Malcovati L, Karimi M, Papaemmanueil E, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. Blood 2015;126: 233-41.
115) Nazha A, Narkhede M, Radivoyevitch T, et al. Incorporation of molecular data into the Revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2016;30: 2214-20.
116) Sekeres MA, Kantarjian H, Fenaux P, et al. Subcutaneous or intravenous administration of ramiplostim in thrombodytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndrome. Cancer. 2011;117: 992-1000.
117) Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombodytopenia. Cncer. 2014;120: 1838-46.

118) Toma A, Kosmider O, Chevert S, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. Leukemia. 2016;30: 897-905.
119) Ades L, Boehrer S, Prebet T, et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study. Blood. 209;113: 3947-52.
120) Garcia-Manero G, Almeida AM, Fenaux P, et al. Clinical benefit among lenalidomide (LEN)-treated patients (pts) with RBC transfusion-dependent (RBC-TD) low-/int-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS) without del(5q). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 7014)
121) Garcia-Manero G, Fenaux P, Al-Kali A, et al. Rigosertib versus best supportive care for patients with high-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs (ONTIME): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17: 496-508.
122) Saber W, Le Rademacher J, Sekeres M, et al. Rigosertib versus best supportive care for patients with high-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs (ONTIME): a randomised, controlled, phase 3 trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20: 1485-92.
123) Shaffer BC, Ahn KW, Hu ZH, et al. Scoring System Prognostic of Outcome in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. J Clin Oncol. 2016;34: 1864-71.
124) Soriano AO, Champlin R, McCormick G, et al : Maintenance therapy with 5-azacytidine （5-AC） after allogeneic stem cell transplantation （allo-SCT） for acute myelogenous leukemia （AML） and high-risk myelo-dysplastic syndrome （MDS） : A dose and schedule finding study. Blood 2006 ; 108 : 1048a-a.

発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド
平成 28 年度改訂版

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ

（責任者）
金倉　譲（大阪大学）

（メンバー）
西村　純一（大阪大学）
植田　康敬（大阪大学）
二宮　治彦（筑波大学）
中熊　秀喜（鹿児島徳洲会病院）
七島　勉（福島県立医科大学）
川口　辰哉（熊本大学）
中尾　眞二（金沢大学）
岡本　真一郎（慶應義塾大学）
神田　善伸（自治医科大学）
森下　英理子（金沢大学）
木下　タロウ（大阪大学）
黒川　峰夫（東京大学）
荒井　俊也（東京大学）

（協力者）
髙森　弘之（大阪大学）
櫻井　政寿（慶應義塾大学）
野地　秀義（福島県立医科大学）
村上　良子（大阪大学）
井上　徳光（大阪府立成人病センター）
杉盛　千春（石川県立中央病院）
石山　謙（金沢大学）
小原　直（筑波大学）
池添 隆之（福島県立医科大学）
千葉　滋（筑波大学）
大屋敷　一馬（東京医科大学）

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
研究代表者　荒井俊也

平成 29 年（2017 年）３月

目　　次

1. 緒　言
　1) はじめに
　2) 作成法
　　(1) 構成メンバー
　　(2) 信頼度（エビデンスレベル）
2. 定義（疾患概念）
3. 診断基準
　病型分類
4. 重症度基準
5. 疫　学
　1) 発生頻度
　2) 臨床病歴と自然歴
　3) 自然寛解
　4) 死因
　5) 長期予後
　6) 予後因子
6. 病因・病態
　1) 溶血機序
　2) 病因遺伝子
　3) PNH クローン拡大機序
7. 症状および臨床経過
　1) 溶血（ヘモグロビン尿）および関連事項
　2) 造血不全
　3) 異常造血（MDS あるいは白血病への移行）
　4) 血栓症
　5) 感染症
8. 検　査
　1) フローサイトメトリー
　　(1) PNH タイプ血球の検出法
　　(2) PNH タイプ血球の推移と臨床症状
　　(3) 微少 PNH タイプ血球の意義
9. 治療指針
　1) 治療薬・治療法
　　(1) エクリズマブ
　　(2) 副腎皮質ステロイド薬
　　(3) 輸血療法
　　(4) 鉄剤・葉酸
　　(5) ハプトグロビン
　　(6) 免疫抑制剤
　　(7) G-CSF
　　(8) 蛋白同化ステロイド薬
　　(9) 造血幹細胞移植
　　(10)血栓溶解剤・ヘパリン
　　(11)ワルファリン

参考文献

1. 緒　言

1)　はじめに

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、昭和 49（1974）年に溶血性貧血が特定疾患に指定されたことに伴い研究対象疾患として取り上げられ、「溶血性貧血調査研究班」（班長　三輪史朗）によって組織的な研究が開始された。それから今日に至る 30 年間にわたって歴代班長により疫学、病因、病態、診断、治療、予後など幅広い領域に関する調査研究が重ねられてきた。PNH は頻度は低いが特徴的な臨床像によってとらえられ定義づけられてきた。溶血性貧血の一病型としてのみでなく、骨髄不全をきたす幹細胞異常としての側面を併せ持つ。平成 5（1993）年の木下らのグループによる *PIGA* 遺伝子変異の発見とそれに引き続く分子生物学的な研究は、この謎に満ちた疾患の理解を一変させたといってよいであろう。平成 13（2001）年には国際シンポジウム「PNH と近縁疾患：分子病態の視点から」が東京で開催され、世界の代表的研究者が一堂に会し、国際協調の気運が生まれた。平成 15（2003）年には、Duke Symposium on PNH が持たれ、国際研究協力を目的とした国際ＰＮＨ専門家会議（International PNH Interest Group,　I-PIG）が組織された I-PIG はまず、国際的に共通する診断基準と診療ガイドラインの作成をめざし、それをコンセンサス・ペーパーとして公表した[0]。

この「PNH の診療の参照ガイド」は、このような国際的な潮流と同調する形で作成された経緯があるが、平成 11 年度～16 年度に行われた「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」（小峰班）の 6 年間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（平成 17 年 3 月）。その後、小澤班（平成 17 年度～22 年度）、黒川班（平成 23 年度～26 年度）、荒井班（平成 27 年度、28 年度）に引き継がれ、数回の改定を経て、今回平成 29 年 3 月に全面改訂を行うものである。

2)　作成法

厚生労働科学研究「特発性造血障害に関する調査研究班」（班長　小澤敬也）の研究者を中心に、我が国の PNH 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、上記研究班の平成 28 年度合同班会議総会に提示され、検討のうえ改訂された。

(1)　構成メンバー

PNH 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表紙に記載した通りである。

(2) 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、４．疫学　に関しては、厚生労働省　疫学班（班長　大野良之）による平成 10 年度全国調査の成績を用い、臨床病態等については平成 11 年度に開始した日米比較調査研究の成績を中心に用いた。

PNH は希な疾患であり、これまでにエビデンスレベルの高い臨床研究は極めて少ないことに留意が必要である。治療に記載されている薬剤には、保険適応外使用が含まれていることにも留意頂きたい。また、PNH の臨床像は欧米白人例と我が国を含むアジア人とでは、一定の差異を認めることも明らかにされているので、欧米からの報告を我が国の症例にそのまま適用するのは不適切である可能性が残される。

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）

発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）は、*PIGA* 遺伝子に後天的変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体による血管内溶血（クームス陰　性）を主徴とする造血幹細胞疾患である。再生不良性貧血（aplastic anemia, AA）を代表とする後天性骨髄不全疾患としばしば合併・相互移行する。血栓症は本邦例では稀ではあるが、PNH に特徴的な合併症である。また稀ではあるが、急性白血病への移行もある。

3. 診断基準（平成 28 年度改訂）

１．　臨床所見として、貧血、黄疸のほか肉眼的ヘモグロビン尿（淡赤色尿～暗褐色尿）を認めることが多い。ときに静脈血栓、出血傾向、易感染性を認める。先天発症はないが、青壮年を中心に広い年齢層で発症する。

２．　以下の検査所見がしばしばみられる。
1) 貧血および白血球、血小板の減少
2) 血清間接ビリルビン値上昇、LDH 値上昇、ハプトグロビン値低下
3) 尿上清のヘモグロビン陽性、尿沈渣のヘモジデリン陽性
4) 好中球アルカリホスファターゼスコア低下、 赤血球アセチルコリンエステラーゼ低下
5) 骨髄赤芽球増加（骨髄は過形成が多いが低形成もある）
6) Ham(酸性化血清溶血)試験陽性または砂糖水試験陽性

３．　上記臨床所見、検査所見より PNH を疑い、以下の検査所見により診断を確定する。
1) 直接クームス試験が陰性
2) グリコシルホスファチヂルイノシトール（GPI）アンカー型膜蛋白の欠損血球（PNH タイプ赤血球）の検出と定量

４．　骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等によって下記病型分類を行うが、必ずしもいずれかに分類する必要はない。
1) 臨床的 PNH(溶血所見がみられる)
(1)古典的 PNH
(2)骨髄不全型 PNH
(3)混合型 PNH
2) 溶血所見が明らかでない PNH タイプ血球陽性の骨髄不全症（臨床的 PNH とは区別する）

５．　参　考
1) 確定診断のための溶血所見としては、血清 LDH 値上昇、網赤血球増加、間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下が参考になる。PNH タイプ赤血球(III 型)が 1%以上で、血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以上であれば、臨床的 PNH と診断してよい。
2) 直接クームス試験は、エクリズマブ投与中の患者や自己免疫性溶血性貧血を合併した PNH 患者では陽性となることがある。
3) 混合型 PNH とは、古典的 PNH と骨髄不全型 PNH の両者の特徴を兼ね備えたり、いずれの特徴も不十分で、いずれかの分類に苦慮する場合に便宜的に用いる。

---

4. 溶血所見に基づいた重症度分類（平成 28 年度改訂）

軽　症　　下記以外
中等症　　以下のいずれかを認める
　溶血
　・中等度溶血、または時に溶血発作を認める
　溶血に伴う以下の臓器障害・症状
　・急性腎障害、または慢性腎障害の stage の進行
　・平滑筋調節障害：胸腹部痛や嚥下障害（嚥下痛、嚥下困難）などはあるが日常生活が可能な程度、または男性機能不全
　妊娠
重　症　　以下のいずれかを認める
　溶血
　・高度溶血、または恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり頻回に溶血発作を繰り返す
　・定期的な輸血を必要とする
　溶血に伴う以下の臓器障害・症状
　・血栓症またはその既往を有する（Budd-Chiari 症候群を含む）
　・透析が必要な腎障害
　・平滑筋調節障害：日常生活が困難で、入院を必要とする胸腹部痛や嚥下障害（嚥下痛、嚥下困難）
　・肺高血圧症

注1　中等度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 3～5 倍程度
　　高度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 8～10 倍程度
注2　溶血発作とは、肉眼的ヘモグロビン尿を認める状態を指す。
　　時にとは年に 1～2 回程度、頻回とはそれ以上を指す。
注3　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4　妊娠は溶血発作、血栓症のリスクを高めるため、中等症として扱う。

5. 疫　学

1)　発生頻度

厚労省の平成 10 年度疫学調査班（大野班）の層化無作為抽出法によるアンケート調査によると、わが国における PNH の推定有病者数は 430 人であった [1)]【Ⅱ】。発症頻度に関しては、中国で 17,600,344 人の住人に対して 1975 年から 1984 年の 10 年間にわたり追跡された調査によると、この間に 22 名が PNH を発症し、100 万人あたりの発症頻度は 1.2 人（range: 0-2.8）、罹患率は 6.93 人と推定された [2)]【Ⅱ】。性差については、近年の報告では各国とも男女比がほぼ 1:1 である（表１）。

表１　PNH の地域的性差・年齢の比較

著者	国	症例数	男性数/女性数	男女比	診断年齢中央値(歳)
Hillmen P et al[3)]	イギリス	80	33/47	0.7	42
de Latour RP et al[4)]	フランス	460	210/250	0.8	34
Nishimura J et al[5)]	アメリカ	176	77/99	0.8	30
	日本	209	118/91	1.3	45
Chou WL et al[6)]	台湾	63	32/31	1.0	37.5
Jang JH et al[7)]	韓国	301	152/149	1.0	37
Muñoz-Linares C et al[8)]	スペイン	56	36/20	1.8	38
Schrezenmeier H et al[9)]	25 か国	1610	753/857	0.9	32

診断時（初診時）年齢中央値は、特発性造血障害に関する研究班の共同研究「PNH 患者における臨床病歴と自然歴の日米比較調査」のデータによると、 日本が 45 歳（range: 10-86）でアメリカが 30 歳（range: 4-80）に対して有意に高かった [5)]【Ⅲ】。診断時年齢分布は、日本では 20～60 歳代にまんべんなく発症するのに対し、アメリカでは 10～30 歳代にピークをむかえその後徐々に減少する（図

1）。この差はおそらく、欧米の青少年期の PNH の多くは AA から移行してくる例が多いこと [10] 【Ⅲ】、またアジア症例では血栓症をはじめとする PNH 症状が著明でないために診断が遅れやすいからではないかと考えられている。なお、表 1 に示した通り、他国の診断年齢中央値も 30-40 歳代であり、日本も一応この範疇には入っている。

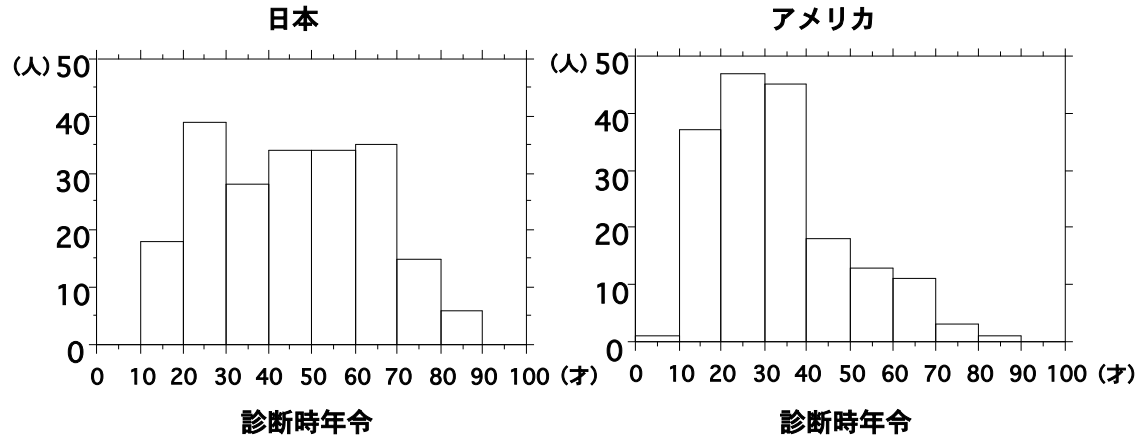


図１　日本とアメリカにおける PNH 患者の診断時年齢 [7]

2)　臨床病歴と自然歴

当班の日米比較調査による診断時の臨床所見と検査所見の比較を表２に示す [5] 【Ⅲ】。

表２　日本とアメリカにおける診断時の臨床所見と検査所見 [5]

		日本	アメリカ
先行病変		症例数 (%)	症例数 (%)
再生不良性貧血		79 (37.8)	51 (29.0)
骨髄異形成症候群		10 (4.8)	9 (5.1)
初発症状			
ヘモグロビン尿	*	70 (33.5)	88 (50.0)
貧血	*	197 (94.3)	155 (88.1)
白血球（好中球）減少	*	151 (72.3)	80 (45.5)
血小板減少	*	132 (63.2)	92 (52.3)
感染症	*	7 (3.4)	24 (13.6)
血栓症	*	13 (6.2)	34 (19.3)
検査所見		Mean ± S.E.	Mean ± S.E.
HGB (g/dL)	*	8.2 ± 0.2	9.7 ± 0.2
網状赤血球数 (X 10^6/L)	*	78.3 ± 6.2	195.3 ± 13.1
白血球数 (X 10^6/L)	*	3475.3 ± 137.5	4947 ± 198.6
好中球数 (X 10^6/L)	*	1781.6 ± 132.5	3005.1 ± 156.4
血小板数 (X 10^9/L)	*	96.0 ± 5.8	140.1 ± 8.6
LDH (U/L)		1572.3 ± 91.7	2337.2 ± 405.6

*; $P<0.05$

先行病変として AA を伴う頻度は、日本が 37.8%に対しアメリカが 29.0%と日本がやや高かったが、骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome, MDS）の頻度は 5%前後で差はなかった。

診断時初発症状の頻度は、造血不全症状と考えられる貧血、白血球（好中球）減少、血小板減少は日本で有意に高かったが、PNH の古典的症状と考えられるヘモグロビン尿、感染症、血栓症はアメリカで有意に高かった。

診断時検査所見も同様に、造血不全を反映するヘモグロビン、白血球数、好中球数、血小板数は日本でより低値の傾向を示したのに対し、溶血を反映する網状赤血球、LDH はアメリカでより高値の傾向を示した 。

当班の日米比較調査による臨床経過の比較についても同様に表３に示す [5] 【Ⅲ】。

表３　日本とアメリカにおける臨床経過 [5)]

		日本	アメリカ
合併症		症例数（%）	症例数（%）
造血不全		76（36.4）	58（33.0）
血栓症	*	9（4.3）	56（31.8）
重症感染症	*	19（9.1）	32（18.2）
骨髄異形成症候群		8（3.8）	6（3.4）
白血病		6（2.9）	1（0.6）
腎不全		22（10.5）	16（9.1）

*；$P<0.05$

経過中の合併症としては、PNH の古典的症状である血栓症、重症感染症は有意にアメリカに多かったものの、造血不全の頻度には差はなかった。
以上のことは、アジア症例では造血不全症状が主体であるのに対し、欧米例では古典的な PNH 症状が前面に出ていることを示しているものと思われた。
また、国際レジストリデータ（25 か国 1610 例）によると、16%が血栓症、14%が腎機能障害の既往を有していた。PNH クローンサイズが大きい群ほど、あるいは LDH 高値群ほど血栓症を発症する頻度が有意に高かったことが示されている [9)] 【Ⅱ】。

3)　自然寛解

PNH では自然寛解が起こり得るというのも特徴の一つであるが、その頻度に関しては、イギリスの 15%という非常に高い報告もあるものの [3)] 【Ⅲ】、フランスの報告 [11)] 【Ⅱ】でも当班の日米比較調査 [5)] 【Ⅲ】でもせいぜい 5%までであった。これは、診断基準および寛解基準の曖昧さによる差異と考えられ、これらの国際的な基準の整備が求められる。イギリスの 80 例の報告では、自然寛解と診断された 12 例について可能な限り詳細に解析して、赤血球や好中球で PNH タイプ細胞が消失しても、少数の PNH タイプ細胞がリンパ球には残ることが指摘されている [3)]。おそらくこれは、リンパ系細胞の寿命が長いために、PNH 幹細胞クローンが死滅しても、リンパ系 PNH クローンは生き残るものと理解される [12)]。

4)　死因

当班の日米比較調査による死因別統計を表４に示す [5)] 【Ⅲ】。

表４　日本とアメリカにおける死因別統計 [5)]

		日本	アメリカ
死因		症例数（%）	症例数（%）
出血		9（23.7）	4（10.5）
重症感染症		14（36.8）	14（36.8）
血栓症	*	3（7.9）	16（42.1）
骨髄異形成症候群/白血病		6（15.8）	3（7.9）
腎不全		7（18.4）	3（7.9）
癌		2（5.3）	2（5.3）
原因不明		0	2（5.3）

*；$P<0.05$

死因別統計の内訳はアジアと欧米では大きく異なっており、アジア症例では出血が多く（10-40%）、血栓症が少ない（10%未満）[2,5)]。一方欧米例では、血栓症が多く（30%以上）、出血が少ない（20%未満）という特徴がある [3,5,11)]。しかし、近年の韓国からの報告によれば、死因として重症感染症（32.6%）の次に多いのは血栓症（16.3%）、次いで出血（9.3%）となっており、治療や生活様式の変化が影響を及ぼしている可能性がある [7)]。
以上のデータはいずれもエクリズマブ導入前であるが、エクリズマブは血栓症の発症を抑制する効果があり [13)] 【Ⅱ】、今後死因は大きく変化する可能性がある。

5) 長期予後

長期予後に関しては、エクリズマブの導入前後によって、大きく変化している。

■エクリズマブ導入前

当班の日米比較調査による診断後の生存率曲線（Kaplan-Meier 法）を図２に示す[5]【Ⅲ】。

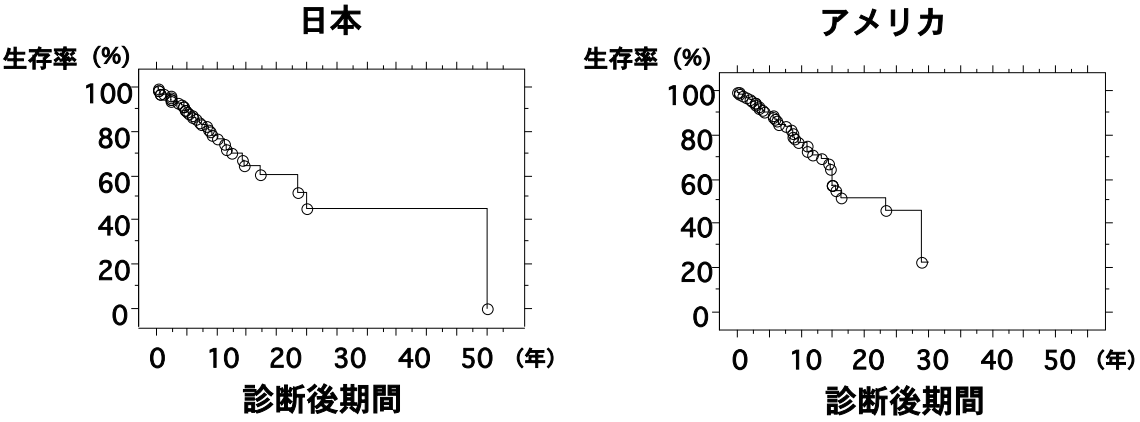


図２　日本とアメリカにおける診断後の生存率曲線（Kaplan-Meier 法）[5]

診断後の平均生存期間は、日本が 32.1 年とアメリカの 19.4 年に対し長かったが、50%生存期間では、日本が 25.0 年、アメリカが 23.3 年と差はなく、Kaplan-Meier の生存曲線でも統計的に有意差はなかった。いずれも、これまでに報告された 50%生存期間と比べると、比較的長いものであった（フランス（14.6 年）[11]【Ⅱ】、イギリス（10.0 年）[3]【Ⅲ】、アメリカ小児例（13.5 年）[10]【Ⅲ】、フランス（22 年）[4]）。

■エクリズマブ導入後

25 か国から登録されている国際レジストリデータ（2356 例；エクリズマブ使用例はこのうち 25.5%）では、10 年間での死亡率は 5.24%であった。なかでも AA-PNH 症候群（374 例）の死亡率は 18.36%と古典的 PNH と比較し有意に高い値であった[14]【Ⅱ】。エクリズマブの導入により古典的 PNH の予後が改善していると考えられる。

さらに、エクリズマブ治療患者（79 例）のフォローアップデータ（治療期間中央値 39 か月）では、英国において年齢・性別を整合させた健康な対照集団の生存率を比較したところ、 エクリズマブ投与群と対照集団との間に死亡率の差は認められなかった【Ⅱ】[15]。まだ短い期間のデータではあるものの、エクリズマブは PNH の予後を劇的に改善させたことが裏付けられた。

6) 予後因子

予後因子に関しては、エクリズマブ導入前のデータとなる。

フランスの予後因子の多変量解析（220 例）によると、1)血栓症の発症（相対死亡危険率（RR）=10.2）、2)汎血球減少症への進展（RR=5.5）、3)MDS/急性白血病（acute leukemia, AL）の発症（RR=19.1）、4)診断時年齢 55 才以上（RR=4.0）、5)複数の治療必要症例（RR=2.1）、6)診断時の血小板減少（RR=2.2）の 6 項目が予後不良因子として示された[11]【Ⅱ】。また、AA から発症の PNH は予後良好であった（RR=0.32）。

韓国における予後因子の多変量解析（301 例）によると、1)血栓症の発症（RR=7.1）、2)腎機能障害（RR=3.0）、3)骨髄不全症の合併（RR=2.5）の 3 項目が予後不良因子として示された[7]【Ⅱ】。

また、当班の日米比較調査によると、日米に共通する予後不良因子は、1)診断時年齢 50 才以上、2)診断時重症白血球（好中球）減少症、3)重症感染症の合併であった（表５）[5]【Ⅲ】。米国例のみの因子は 1)診断時血栓症の既往、2)診断時 MDS の既往、3)血栓症の発症で、本邦例のみの因子は 1)MDS の発症、2)腎不全の発症であった。血栓症は本邦例においても重篤な合併症であるが、頻度が低く予後不良因子として検出するには至らなかったと思われる。

表５　日本とアメリカにおける生命予後不良因子 [5)]

	日本		アメリカ	
	P 値	寄与度	*P* 値	寄与度
診断時				
50 才以上	<0.0001	9.5	<0.0001	14.4
重症白血球（好中球）減少症	<0.0001	16.3	<0.0001	30.5
血栓症	0.2	1.3	0.0072	6.1
骨髄異形成症候群の既往	0.7	0.1	0.005	7.7
合併症				
血栓症	0.052	3.6	0.004	5.4
重症感染症	0.0007	10.1	0.03	3.7
骨髄異形成症候群	0.03	4.6	0.9	1.4
腎不全	0.003	7.7	0.4	0.5

6. 病因・病態

1)　溶血機序

PNH の最初の報告は 1866 年の Gull にさかのぼり [16)]、1882 年 Strübing によって就寝後の血管内溶血によるヘモグロビン尿症としての疾患概念が確立された [17)]。その後 Ham により患者赤血球の補体に対する感受性亢進が指摘されたが [18)]、溶血の詳細な機序は長らく不明であった。1983 年になり補体制御因子である CD55（decay-accelerating factor, DAF）が患者赤血球で欠損していることが明らかになり [19,20)]、続いて補体活性化の後期段階を制御している CD59（membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL）の欠損も判明し [21,22)]、PNH の溶血は補体制御因子の欠損によることが判明した。元来、CD55 は C3/C5 転換酵素の崩壊を促進することによって補体活性化経路の前半の段階を調節し [23)]、CD59 は補体活性化の終末段階で C9 の結合を抑制することで C5b-9(n)から成る膜侵襲複合体（membrane attack complex、 MAC）の形成を阻害している（図３） [24,25)]。CD55 および CD59 を同時に欠損する PNH 赤血球膜上では、わずかな補体活性化でも容易に MAC が形成されるために溶血すると理解される。CD55 の遺伝的な欠損症（Inab 表現型）で、CD59 の正常な個体においては補体感受性亢進による溶血はみられない [26)]。また、逆に CD59 の先天性欠損症で、CD55 が正常な個体では PNH と識別できない溶血症状がみられる [27-30)]。これらのことからも、*PIGA* 変異により CD55 と CD59 の両者が欠損する PNH 血球の溶血には CD59 欠損が決定的な役割を果たすと考えられる。PNH 患者で、たまたま C9 欠損を伴った患者では PNH 赤血球が 95%であっても溶血症状を伴わなかったこともこのことを支持する [31)]。

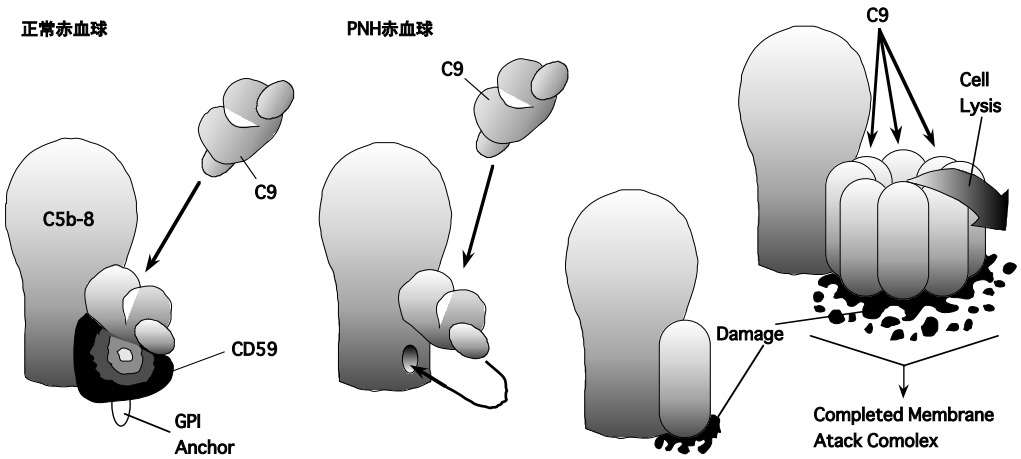


図３　補体溶血のメカニズム

このように、補体に弱い PNH 血球の膜異常の詳細は明らかにされたが、補体溶血を誘導する補体活性化機構については不明な点が多い。患者では、平常でもわずかな補体活性化による持続的な溶血がみられるが、感染症、睡眠、手術、妊娠、ビタミン C 大量摂取 [32)]、鉄剤投与、輸血など様々な誘因により強い補体活性化が起こると、短時間で大量溶血（溶血発作）をきたす。これら誘因の中でも、臨床的にしばしば問題となるのは感染症である。補体活性化の程度は必ずしも感染症の重症度とは関係なく、軽い上気道炎や胃腸炎でも重篤な溶血発作が誘発される事があり注意を要する。この感染症誘

発性溶血は、感染に伴う赤血球膜抗原の変化から隠蔽抗原が露出され、これに対する自己血清中の自然抗体が結合することで補体の古典経路が活性化されるために PNH 血球が選択的溶血をおこすと説明されている[33]。

夜間の溶血亢進に関しては、睡眠中の呼吸数減少により血中 CO_2 が蓄積し酸性に傾くために補体が活性化されるという説や[34,35]、夜間の腸蠕動運動低下により Lipopolysaccharide (LPS) などエンドトキシン吸収が増大し、これが補体を活性化するという説[36]で説明されてきた。また、鉄剤投与による溶血亢進は、血管内溶血による鉄欠乏状態で鉄剤を投与すると造血が促進され、補体に弱い PNH 赤血球が増大するためであると理解される。

2) 病因遺伝子

PNH 血球では glycosylphosphatidylinositol (GPI) といわれる糖脂質を利用して細胞膜に結合する GPI アンカー型蛋白 (GPI-AP) 全てが欠落していることが判っていたが、個々の GPI-AP の構造遺伝子は正常であったので[37,38]、PNH 血球における GPI-AP 欠損の原因はアンカー部分の合成に関わる遺伝子変異と考えられた。木下らは、PNH 患者から樹立した B リンパ芽球株の詳細な解析から[39]、PNH の異常はホスファチジルイノシトールに N-アセチルグルコサミンを付加する最初のステップに異常を持つ相補性 Class A の変異であることを突き止め[40-42]、発現クローニング法を用いこの異常を相補する遺伝子 *phosphatidylinositolglycan-classA* (*PIGA*) を PNH の責任遺伝子として報告した[43-45]。現在までに報告された各国の PNH147 例全例で、178 の *PIGA* 変異が同定されている (図４)[46]。1 塩基置換と 1 塩基挿入・欠失が多く、2 塩基までの異常が 82%を占めた (表６)。変異様式は多種多様で翻訳領域とスプライス部位に広く分布し hot spot は存在せず、変異の結果フレームシフトを起こす例が 57%と大部分を占めた (表６)。23 例で複数の異常クローンを認め、うち 2 例では 4 種の異常クローンが同一患者から同定され、PNH は従来理解されていたような単クローン性というよりはむしろオリゴクローン性の疾患であることが判った (表６)。

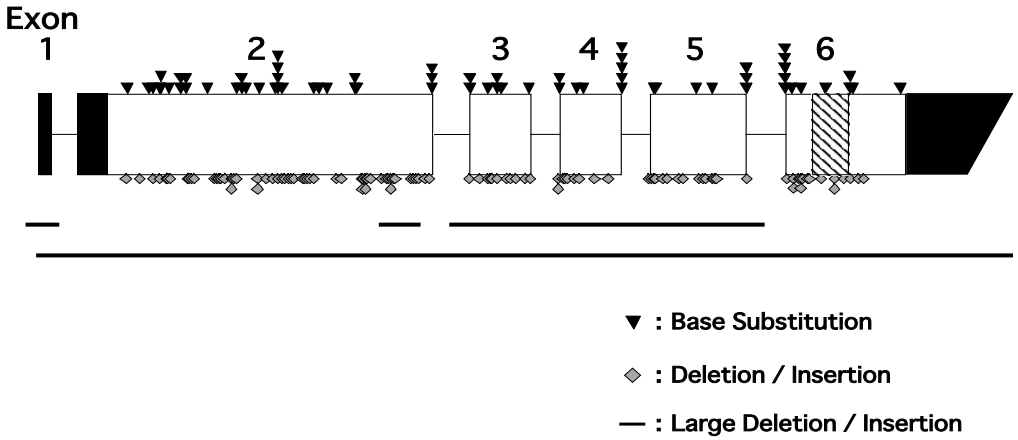


図４　各国の PNH 患者 147 例で同定された 178 の *PIGA* 遺伝子変異の分布[46]

表６　各国の PNH 患者 147 例で同定された 178 の *PIGA* 遺伝子変異サマリー[46]

I. Type		II. Consequence		III. Clonality	
Type	Number	Consequence	Number	Clonality	Number
Base substitution	65	Frameshift	102	Mono	121
Deletion		Missense	32	Oligo	
1 nt	48	Nonsense	18	Two	19
2 nt	10	Altered splicing	22	Three	2
3 nt	13	In-frame		Four	2
Insertion		deletion/insertion	4		
1 nt	20				
2 nt	3				
3 nt	8				
Others	11				
Total	**178**	**Total**	**178**	**Total**	**144**

nt=nucleotide

近年、*PIGA* と同様に GPI アンカー型タンパク質の生合成に必要な *PIGT* 遺伝子の変異によって起こる PNH 症例が報告された[47]。*PIGT* 遺伝子は、２０番染色体にあるため GPI アンカー欠損をもたらすには両アレルに変異が起こる必要がある。この症例では、片方のアレルには生殖系列の変異があり、もう一方のアレルに造血幹細胞において体細胞変異が起こっていた。

また溶血機序の項で記したように CD59 遺伝子変異により小児期より PNH と同様の溶血をきたす先天性 CD59 欠損症が知られている。溶血以外にギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱随性多発神経炎(Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)様の神経症状を呈する例のあることが特徴である[28-30]。

3) PNH クローン拡大機序

PIGA 変異を持った PNH 造血幹細胞クローンが拡大してはじめて PNH 特有の様々な症状を発現するわけであるが、マウス相同遺伝子 *piga* を破壊した PNH モデルマウスを作成し、長期間観察しても異常クローンの拡大は観察されないことから、PNH の発症には *PIGA* 変異だけでは不十分だと考えられる[48-52]。PNH は汎血球減少を示す例が多く、何らかの造血不全を伴っている。AA の経過中に PNH の発症をみる AA-PNH 症候群は古くから知られ、AA と PNH の関連が指摘されてきた[53]。従来長期生存が不可能であった重症 AA に、抗胸腺細胞グロブリン（antithymocyte globulin, ATG）、抗リンパ球グロブリン（antilymphocyte globulin, ALG）等の免疫抑制療法が開発され､長期生存可能となった。これらの AA 患者は免疫学的機序により幹細胞が傷害を受け造血不全が生じたと考えられるが、これらの患者の多くは(13-52%)、PNH 血球(1%以上)を持っていることが 1990 年代に入り相次いで報告されている[54-60]【Ⅲ】。このことから、PNH クローンは免疫学的障害を受けにくく相対的に増加すると考えられた。

現在考えられている PNH クローンの拡大機序を図５に示す。まず造血幹細胞に PIGA 変異が起こる（Step1）。これは健常人でも比較的よく起こっていることが最近示されているが[61]、これだけでは PNH クローンは拡大せず PNH の症状も見えてこない。そこに AA で起こるような免疫学的攻撃が加わると、おそらく GPI 陰性幹細胞はこの攻撃から逃れ、PNH クローンの全体に占める割合は相対的に増加する（Step2）。しかしながら、AA から発症してきた PNH や高度な造血不全を伴う PNH では PNH 細胞の割合がせいぜい 30%くらいまでで、その後も急激な増加をすることもなく長期に渡り安定している例がほとんどであることを考えると、これだけでは古典的な PNH（Florid PNH）を説明することは不十分である。おそらく、Step2 で相対的に増加した PNH 幹細胞が造血を支持するために増殖を繰り返す過程で、良性腫瘍的に増殖を誘導するような付加的な異常が加わり、さらなる増加を誘導し最終的に骨髄、末梢血ともに PNH 細胞に凌駕されて病態は完成する（Step3）。

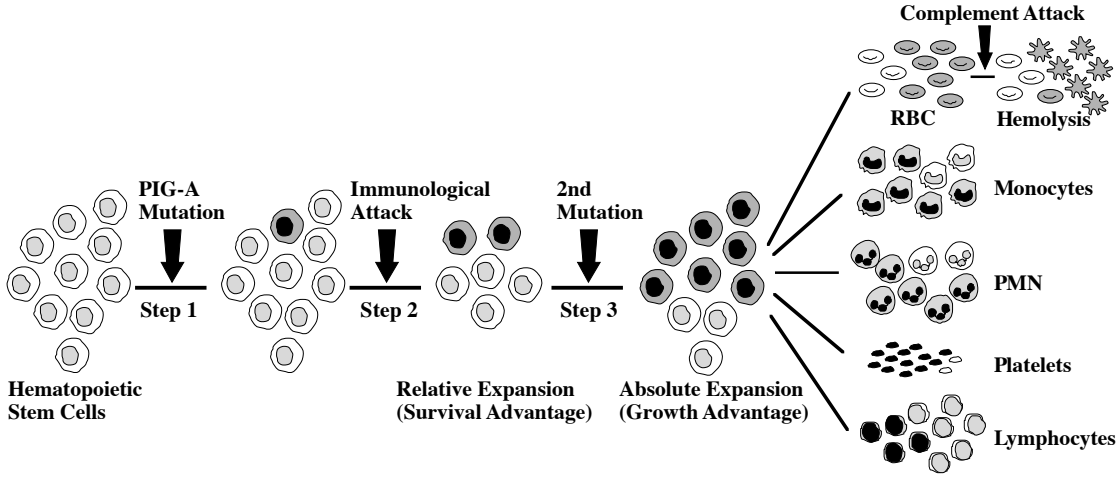


図５　PNH クローンの拡大機序 - 多段階説
PNH クローンが拡大して症状を呈するには複数の step が必要である。
Step1: PIGA 変異が造血幹細胞に起こる
Step2: 免疫学的攻撃による正常幹細胞の減少と PNH 幹細胞の相対的増加
Step3: 第２の異常による PNH 幹細胞のクローン性拡大

造血障害を引き起こす免疫学的傷害のターゲットとして GPI-AP を介していれば、GPI-AP を発現する正常幹細胞は傷害されるのに対し、GPI-AP を欠損する幹細胞はこの傷害を免れることになり、PNH クローンの拡大機序を説明する上で大変魅力的な説である。

Maciejewski らは、PNH だけでなく GPI 陰性細胞を持つ AA や MDS において、MHC クラス II の DR2 型を持つ症例の頻度が健常者と比較して高いことを報告した [62] 【Ⅲ】。さらに、七島らは、日本の PNH21 症例を調べ、DR2 に含まれる遺伝子型のうち DRB1*1501 と DRB1*1502 遺伝子型をそれぞれ 13 例と 6 例の PNH 症例が持つことを報告した [63] 【Ⅲ】。また、これらの症例のうち、13 例は DRB1*1501-DQA1*0120-DQB1*0602 のハプロタイプを持っていた。中尾らは、0.003%以上の GPI 陰性細胞をもつ MDS (RA) 症例 21 例のうち、19 例が DRB1*1501 または 1502 遺伝子型を持ち、シクロスポリン療法に対し反応性であることを報告した [64] 【Ⅲ】。以上より、PNH、 AA、MDS において、GPI 陰性細胞が免疫学的な機序により増加する原因の遺伝的背景に、MHC クラス II 遺伝子型の関与があり、それらを認識する CD4 陽性 T 細胞が関わっている可能性が示唆された。

木下らは、標的細胞の抗原が GPI-AP の場合と GPI-AP が cofactor として機能している場合についてのモデル実験を組み立て、GPI 欠損細胞は、GPI-AP 由来のペプチドを効率よく MHC クラス II の上に呈示できないこと、GPI 欠損細胞は、コファクターである未知の GPI-AP が欠損するために、陽性細胞に比し CD4 陽性の細胞傷害性 T リンパ球（CTL）に対して抵抗性であることを示した [65]。一方、中熊らは自己細胞傷害性リンパ球として NK 細胞を想定し、GPI 陰性細胞は陽性細胞に比し NK 細胞による傷害を受けにくいことを示した [66]。この NK 攻撃の標的分子として GPI-AP の ULBP が候補に挙げられ [67]、さらに ULBP および MICA/B を認識する NKG2D 受容体陽性免疫細胞による造血障害が提唱されている [68]。しかしながら、CTL に対して GPI 陰性細胞と陽性細胞の間で差がないという報告もあり [69]、GPI-AP 陰性幹細胞が CTL に対して抵抗性であるかどうかについては結論が出ていない。

Brodsky らにより、GPI 陰性細胞は陽性細胞に比しアポトーシス耐性であるとの報告がなされ、この現象は解決されたかにみえたが [70]、その後耐性の程度は GPI-AP 発現の有無には関係なく、このアポトーシス耐性は PNH クローン特有のものではなく AA や MDS など造血不全症候群に共通の現象であるとの報告が相次いだ [71,72]。その後、アポトーシス耐性についても、PNH 患者細胞と健常人細胞との間で差がないとの報告もあり [73]、この点についても未だ混沌としている状態である。

また、七島らはウィルムス腫瘍遺伝子（Willms’ tumor gene, *WT1*）が PNH 患者の骨髄細胞において、健常者および AA 患者と比較して有意に高発現していることを見い出した [63] 【Ⅲ】。さらに PNH クローンの増殖（生存）優位性を説明し得る遺伝子として、Schubert らは *early growth response factor 1*（*EGR-1*）遺伝子と *TAX-responsive enhancer element binding protein*（*TAXREB107*）遺伝子を [74]、Ware らは *human A1*、*hHR23B*、*Mcl-1*、*RhoA* 遺伝子をそれぞれ報告している [75]。井上らは、12 番染色体異常を有し、PNH 細胞のクローン性拡大のみられた患者の詳細な解析から、この拡大には良性腫瘍の原因遺伝子として知られている *HMGA2* 遺伝子の異所性発現が関与している可能性を示した [76]。さらに２０症例の好中球を解析した結果約４０％の症例で *HMGA2* 遺伝子の高発現が見られた [77]。興味深いことに、これらの遺伝子のうち、*EGR-1* 遺伝子と *HMGA2* 遺伝子が *RhoA* 遺伝子により調節されているという報告がなされ [78]、個別に候補遺伝子として同定されていた 3 つの遺伝子が 1 つの現象としてつながる可能性もでてきた。杉盛らは、真性多血症で見られる $JAK2^{V617F}$ 変異を持つ PNH 症例を報告した [79]。Shen らは 12 人の PNH 患者血球に全エクソーム解析を行ったが、高発現が報告された上記遺伝子には体細胞変異は認められなかった。さらに骨髄異形成症候群で体細胞変異が見られる 61 遺伝子のターゲットシークエンスを 36 人の PNH 患者に行ない、全エクソーム解析の結果と合わせ分析したところ、*PIGA* 変異に加え平均２個程度の体細胞変異が存在したが、クローン拡大の共通機序を示すデータは得られていない [80]。

7. 症状および臨床経過

1) 溶血（ヘモグロビン尿）および関連事項

古典的な記載では、早朝の赤褐色尿（ヘモグロビン尿）が特徴とされる。溶血が軽度の場合は尿の着色のみで無症状のこともあるが、大量の溶血では急性腎不全を起こし透析が必要となる場合もあり、同一個体内であっても溶血の程度は変化する。また、肉眼的ヘモグロビン尿を認める患者でも、その程度は変化する。溶血の重症度は異常赤血球の絶対量と補体活性化の程度に依存し、溶血量は血清 LDH に反映される。間接型ビリルビン優位の軽微な黄疸をみとめる。感染症などが溶血発作の誘因となることもある。日米比較によると、診断時にヘモグロビン尿を呈する例は米国例では 50%であるのに対し本邦例では 34%と低率であった（表２）7) 【Ⅲ】。

PNH では高頻度に貧血を認める。先の日米比較調査では、本邦での貧血の頻度は 94%（米国 88%）、ヘモグロビン濃度は平均 8.2 g/dl（米国 9.7g/dl）であった。米国に比べ本邦の PNH は貧血傾向が強

いが、これは本邦症例で造血不全の合併頻度が高いことを反映していると考えられる。また、ヘモグロビン尿による体外への鉄喪失や、赤血球造血亢進に伴う消費性の葉酸欠乏が貧血を助長することがあり、PNH における貧血の間接的要因として注意が必要である。

血管内溶血により放出される遊離ヘモグロビンは、PNH の様々な症状に少なからず影響している。PNH 患者が嚥下困難と上胸部の痛み（食道痙攣）を訴えることがあり、しばしば溶血発作（ヘモグロビン尿）と連動する。従来は上部消化管の微小血栓によると理解されてきたが、現在では溶血による遊離ヘモグロビンが一酸化窒素（NO）を吸着するためと考えらている。NO には平滑筋を弛緩させる作用があるが、溶血によりヘモグロビンが遊離すると、大量の NO を容易に吸着し、その結果として平滑筋の収縮をもたらすわけである [65)]。事実、このような患者では食道内圧の上昇が確認されている。NO の供給源となるニトログリセリン製剤や NO 産生を促進する Sildenafil（Viagra）の投与によって症状が軽快する症例が多いことからも、NO 原因説は支持される。また男性患者によく尋ねてみると、ヘモグロビン尿を来たしている時に勃起障害になっていることが多い。これも遊離ヘモグロビンによる NO の吸着が原因と考えられる。

補体性溶血に起因する PNH 赤血球膜変化や遊離ヘモグロビンによる NO 吸着は、後述の血栓症の発症の病因としても重要である。PNH の他、鎌型赤血球症や血栓性血小板減少性紫斑病など血管内溶血性疾患における易血栓性には NO 欠乏の機序が関与していると考えられる [65a)]。

2） 造血不全

PNH における造血障害は古くから知られており、Dacie と Lewis は AA として発症し、その経過中に PNH に特徴的な症状を示す症例が少なからず存在することに注目し、これを AA-PNH 症候群と命名した [53)]。免疫抑制療法の進歩に伴い長期生存が可能となった AA 患者の 10％前後は、晩期合併症として PNH を発症してくることが判ってきた。

井上が、1988 年から 1990 年の間に報告された 3 編の論文内容を検討したところ [83)]、総計 700 例を超す AA 患者の 4-9%が古典的診断法による PNH に進展していた [84-86)]。1994 年から 1995 年になるとフローサイトメトリーによる PNH 細胞の同定法が普及したが、この方法を用いて行われた 118 例（３報告の合計）の検討では、経過観察中、1%以上の PNH 血球（好中球ないしは赤血球）を有する AA の割合は 35-52%と非常に高いことが明らかになった [54-56)]。1998 年から 1999 年にも同様に検討されているが、この報告では 15-29%というものであった [57-59)]。さらに最近になり、微少 PNH タイプ細胞を検出するための鋭敏な方法（0.003-1%を微少 PNH 細胞陽性と判定）を用いると、約 60％の未治療 AA 患者が PNH タイプ細胞を有していると報告されている [60,87)]。

日米比較によると、診断時に AA の既往のある症例は、診断時の白血球（好中球）減少、血小板減少とともに本邦例に多かった（表２）[5)] 【Ⅲ】。このことはアジア症例では AA との関連性がより深いという従来の報告と一致するものであるが、その一方晩期の造血不全の合併頻度には差がなかった（表２）。西村らによる 9 例の PNH 症例における PNH クローンの 6-10 年後の追跡調査によると、晩期造血不全を伴う症例の経過観察期間はその他の症例に比して有意に長く、PNH タイプ細胞の割合も低下していた。したがって、晩期の造血不全は PNH クローンの増殖寿命が尽きた果ての終末像とも考えられる [88)] 【Ⅲ】。

3） 異常造血（MDS あるいは白血病への移行）

朝長らは 40 例の自験 MDS 症例を解析し、4 例（10%）に明らかな PNH 赤血球および好中球（10%以上）を見いだした [89)] 【Ⅲ】。中尾らは上述の鋭敏法（0.003%以上）を用いて検索したところ、119 例の MDS（RA）症例中 21 例（17.6%）に PNH タイプ細胞を検出した [64)] 【Ⅲ】。

日米比較によると、MDS からの移行率（5%前後）（表２）ならびに MDS の合併率（3-4%）（表３）ともに日米間で差はなかった [5)] 【Ⅲ】。Araten らは 46 例の自験 PNH 症例を後方視的に解析したところ、11 例（24%）に染色体異常を認めた [90)] 【Ⅲ】。しかしながら、この 11 例のうち 7 例では経過とともに染色体異常クローンの割合は減少していった。さらに、de novo MDS と比較すると程度は軽いものの、染色体異常の有無に関わらず、大多数の PNH では骨髄造血細胞に形態異常が認められた。また、これらの症例から白血病に移行したものはなかった。以上のように、PNH における MDS 所見は必ずしも悪性を意味するものではないようである。その一方で、PNH から白血病への移行も多いわけであるが、PNH における形態異常と白血病進展との関連ははっきりしない。

PNH からの白血病への進展については、これまで 5-15%程度と考えられてきたが、日米比較ではいずれも 3%程度と従来の報告より低率であった（表３）[5)] 【Ⅲ】。Harris らによる、1962 年以降に報告された PNH から白血病を発症した 119 例のまとめによると、うち 104 例が非リンパ性と圧倒的に多かった。経過の追うことのできた 1760 例の PNH 症例のうち、白血病を発症したのは 16 例（1%）で、死

亡した 288 例中白血病死は 13 例（5%）であった [91] 【Ⅲ】。染色体検査の行われた 32 例中、染色体異常を持つものは 7 例で、この 7 例中 5 例が PNH クローンであった。PNH からの白血病発症例では、白血病細胞は GPI 陰性であることが多く、PNH 赤血球の消失がまず先行し、一定期間の骨髄異形成期が同定できる例が多かった。

4)　血栓症

血栓症は他の溶血性貧血にはない PNH に特異的な合併症で、その多くは深部静脈血栓症の形をとる。頻度が高く重篤な血栓部位としては、腹腔内（Budd-Chiari 症候群、腸間膜静脈）や頭蓋内（脳静脈）であるが、特殊な部位（皮膚静脈、副睾丸静脈）にも起こる。日米比較によると、米国例では初発症状の 19%が血栓症であるのに対して、本邦例では 6%に過ぎなかった（表２）。International PNH Registry によると、登録時に血栓の既往を有した症例は 15.5%であり、PNH 顆粒球クローンサイズが 50%以上、あるいは、血管内溶血を反映する LDH の高値群でより血栓の合併比率が高い（図 6）[92]。

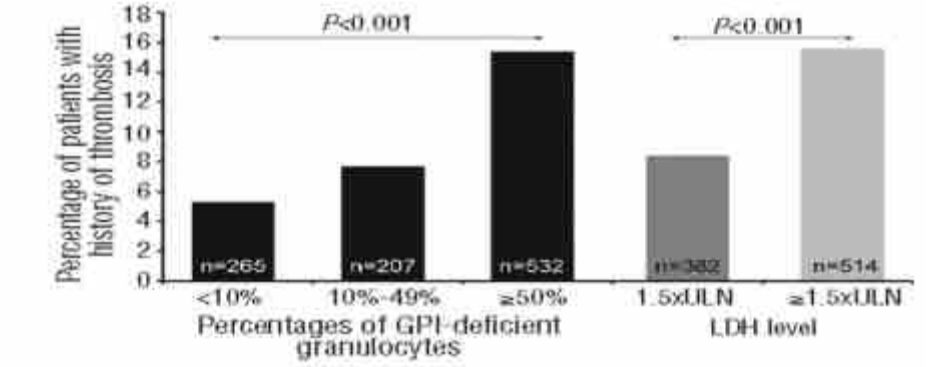


図 6　血栓症の既往と顆粒球 PNH クローンサイズ、LDH との関係 [92]

血栓症発症の機序については、今のところ十分に解明されているとはいい難い。赤血球が溶血すると、phosphatidyl serine（PS）が露出し血栓形成の引き金となり得る [93]。また、血小板自身も CD59 等の補体制御因子を欠損しており、血小板表面で補体が活性化されると容易に血栓傾向に傾く [94]。さらに、PNH の単球や好中球では GPI-AP であるウロキナーゼ・レセプターが欠損するが、その反面可溶型のウロキナーゼ・レセプターが血中に増加しており、これが競合的に働き線溶系を抑制し、血栓傾向に傾くという報告もある [95]。また、PNH を代表とする血管内溶血性疾患では遊離ヘモグロビンの血中増加が NO の吸着を介して易血栓性に寄与していると考えられる。以上のどれもがおそらく正しいと思われるが、International PNH Registry の結果においても、血栓症を発症した例のほとんどは 50%以上の異常好中球を有する症例であった [92]。それでは本邦例ではどうかというと、50%以上の異常好中球が存在しても、決して血栓症を起こし易いということはなく、おそらく人種間で血栓症関連遺伝子群の先天性変異等によりリスクに違いがあるものと思われる。

臨床的にエクリズマブ（ソリリス）の PNH 症例への投与が溶血のみならず血栓症の発症リスクを低下させることが報告された [96,97] 【Ⅲ】。このことは、補体活性化とそれに伴う血管内溶血が血栓症の発症に深く関与していることを示していると考えられる。

５）感染症

発症時に感染症を呈することは比較的低頻度（本邦で 3.4%、米国で 13.6%）ながら、経過中に重症感染を発症することがある（本邦で 9.1%、米国で 18.2%）[5] 【Ⅲ】。顆粒球や単球における GPI-AP(FcγR-III や CD14)の欠失は顆粒球や単球の機能的な異常を示唆しているものの、多くの症例においては白血球の数的減少が感染症の合併リスクとしては重要であると考えられている。

8. 検　査

1)　フローサイトメトリー

(1)　PNH タイプ血球の検出法

PNH タイプ赤血球（補体感受性赤血球）の検出には、Ham 試験（酸性化血清溶血試験）と砂糖水試験（または蔗糖溶血試験）が主に用いられてきた。 Ham 試験は、酸性化（pH6.5-7.0）することにより補体を活性化した血清を用い、補体による溶血度を測定する検査である [98]。砂糖水試験というのは、イオン強度を下げることにより赤血球に吸着された補体と赤血球膜との結合性を高め、補体溶血を測定する検査である [99]。いずれも、5-10%以上の溶血で陽性と判定し、古典的な PNH 症例の場合は 10-80%の溶血を示す。Ham 試験の方が特異性は高く、砂糖水試験では、巨赤芽球性貧血、自己免疫性溶血性貧血などで偽陽性を示すことがある。また、hereditary erythroblast multinuclearity associated with a positive acidified serum test (HEMPAS) という極めて稀な先天性貧血（CDA II 型）で Ham 試験陽性、砂糖水試験陰性を呈することは有名である。これは、患者赤血球が HEMPAS 抗原を持ち、健常者血清中には HEMPAS 抗体（IgM）が存在するためで、自己血清か、自己赤血球で吸着した血清を用いると反応は陰性化するので、PNH とは鑑別可能である。

上記と同様の原理で、希釈血清補体系列を用いた溶血反応により得られた補体溶血感受性曲線を解析する補体溶血感受性試験（complement lysis sensitivity test, CLS テスト）が、Rosse & Dacie により開発され [100]、かなりの症例で補体感受性赤血球（type Ⅲ）と正常赤血球（type I）との中間の感受性を持つ赤血球（type Ⅱ）が存在することが示された。このことは PNH がオリゴクローン性の疾患であることを示唆するものであるが、実際に *PIGA* 遺伝子変異の解析からもこのことが支持されている [46]。

上述のように PNH 赤血球では補体感受性が亢進していることが古くからわかっていたが、なぜ補体感受性が亢進するのかという機序は長らく不明であった。1983 年になり補体制御因子である CD55（DAF）が患者赤血球で欠損していることが明らかになり [19,20]、続いて CD59 の欠損も判明し [21,22]、PNH の溶血は補体制御因子の欠損によることが判明した。ほぼ同時期に、PNH 血球ではこれらの蛋白のみならず様々な蛋白が欠損していることが相次いで判明し、これらの欠損蛋白は全て GPI といわれる糖脂質を介して細胞膜に結合する GPI-AP と呼ばれる蛋白群であった。PNH 血球で欠損している GPI-AP を表７に示す。

表７　PNH 血球で欠損している GPI-AP

蛋白	発現分布
補体制御因子	
Decay accelerating factor (DAF, CD55)	All
Membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL, CD59, MACIF, HRF20)	All
酵素	
Acetylcholinesterase (AchE)	E
Neutrophil alkaline phosphatase (NAP)	G
5'-ectonucleotidase (CD73)	L
ADP ribose hydrase (CD157, Ecto-enzyme)	Str, G, Mo
レセプター	
Fcγ receptor IIIB (CD16B)	G
Urokinase-type plasminogen activator receptor (UPAR, CD87)	G, Mo
Endotoxin binding protein receptor (CD14)	Mo, Ma
接着因子	
Lymphocyte function-associatednantigen-3 (LFA-3, CD58)	E, G, L
Blast-1 (CD48)	L, Mo
CD66b (formerly CD67) , CD66c	G
CD108 (JHM blood group antigen)	E
GPI-80	G
その他	
Campath-1 (CD52)	L, Mo
CD24	G, L
Thy-1 (CD90)	Stm
CD109	L, P

p50-80	G
GP500	P
GP175	P
Eosinophil-derived neurotoxin	G
Cellular prion protein	G,Mo,P

（All：全血球系統、E：赤血球、G：顆粒球、L：リンパ球、Mo：単球、Ma：マクロファージ、P：血小板、Stm：骨髄幹細胞、Str：骨髄ストローマ）

これらの蛋白に対する標識抗体を用いて PNH タイプ血球を検出するフローサイトメトリー法が、1990 年代に入り普及し、世界的に診断の主流となりつつある。用いる抗体としては、DAF と CD59 が全血球に発現しており、汎用されている。七島らと Rosse らのグループはそれぞれ、これらの抗体を用いて、CLS テストで検出される TypeⅡ赤血球とほぼ対応する中間型発現赤血球が検出されることを示した[101,102]。GPI 欠損細胞の割合は各血球系統でまちまちであるが、一般的には顆粒球、赤血球、リンパ球の順に欠損細胞の割合が高いと報告されている[103]。実際に日米比較でも、初回解析時（診断時）の CD59 の欠損率は、日本では顆粒球で 42.8±3.7%（n=90）、赤血球で 37.8±2.4%（n=151）、リンパ球で 18.1±3.3%であった（図７）[5]【Ⅲ】。アメリカでは顆粒球で 68.6±3.3%（n=98）、赤血球で 45.0±2.3%（n=164）、リンパ球で 21.6±2.7%であった。各血球系統別に欠損率を比較してみると、日米いずれにおいても、顆粒球、赤血球、リンパ球の順に高かったが、日本とアメリカを比較すると赤血球と顆粒球においてアメリカが有意に高かった（赤血球；P=0.03，顆粒球；P<0.0001）。また中熊らは、AA から PNH を発症したまさにその瞬間をとらえ、一般的に PNH タイプ血球は、骨髄細胞、末梢血白血球、赤血球の順に出現すると報告している[104]。すなわち、PNH タイプ血球を早期に検出するためには、末梢血顆粒球を用いることが推奨される。さらに、顆粒球は輸血の影響を受けないので、PNH タイプ血球の比率を経過観察する上でも推奨される。

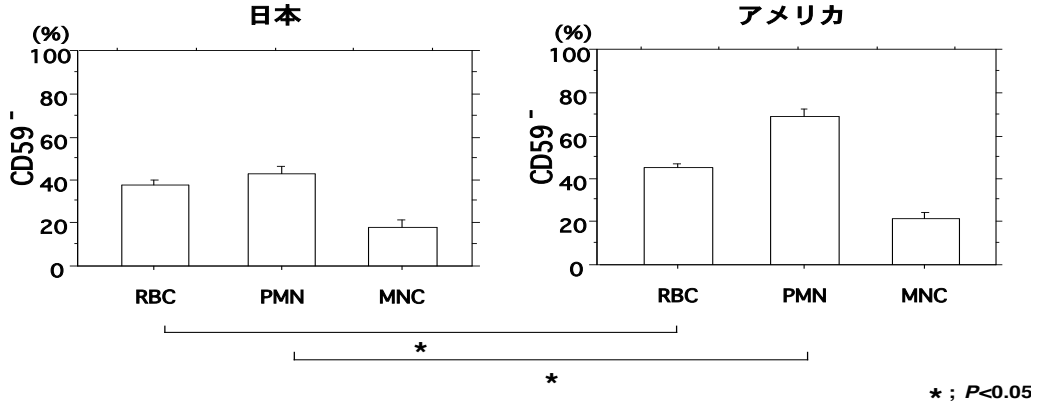


図７　日本とアメリカの PNH 患者における初回解析時の CD59 欠損率[5]

ある貧血または骨髄不全患者において明らかな溶血所見がみられる場合、それが PNH によるものかどうかを診断するために行うフローサイトメトリーは、検査会社で委託検査として行われている従来法で十分である。一方、ある患者の骨髄不全が、PNH タイプ血球の増加を伴うものか、そうでないかを判断するためには、0.01%前後の PNH タイプ血球を正確に定量できる高精度法を用いる必要がある[64,105,106]。これは、PNH タイプ顆粒球陽性骨髄不全症例における PNH タイプ顆粒球割合の中央値が 0.2%前後であり、陽性と判定される症例の約 8 割では、PNH タイプ顆粒球の割合が 1%に満たないためである[107]。PNH タイプ顆粒球が 1%以上検出される場合にのみ「陽性」と判定する従来法では、これらの PNH タイプ血球陽性症例が「陰性」と判定されてしまう。

血球系統に特異的なマーカー（例えば顆粒球では CD11ｂ、赤血球ではグリコフォリン A）に対する抗体と、抗 CD55 および抗 CD59 に対する抗体を用い、死細胞を除いて慎重にゲーティングすれば、健常コントロールと「PNH タイプ顆粒球増加例」「PNH タイプ赤血球増加例」との境界をそれぞれ 0.003%、0.005%まで下げることができる。ただし、採血から時間が経過した検体では、CD11ｂやグリコフォリン A の発現レベルが低い「偽」の CD55 陰性 CD59 陰性血球が左上の分画に出ることがある。この偽 PNH タイプ血球は、系統マーカーの発現レベルが均一であるためドットがほぼ水平に並ぶ真の PNH タイプ血球とは異なる分布パターンを示す。このため習熟した検査担当者であれば容易に除外す

ることができる。偽 PNH 型血球の出現は、抗 GPI-AP 蛋白抗体の代わりに fluorescent-labeled inactive toxin aerolysin（FLAER）を用いることによって大幅に軽減することができる [106]。FLAER は、遺伝子組換えエロリジンを蛍光標識したもので、細胞表面上の GPI-AP のアンカー部分に特異的に結合する [0,86d-g]。ただし、FLAER はそれ自身が溶血を起こすため、赤血球の解析には使えないという難点がある。

PNH 形質の血球は、1%以下の場合でも通常は顆粒球（G）、赤血球（E）、単球（M）、T 細胞（T）、B 細胞（B）、NK 細胞（NK）、血小板（P）など多系統の血球に、種々の組み合わせで検出されるが、もっとも頻度が高いのは GEM パターンである。PNH タイプ血球の増加の有無を決定する場合、少なくとも GE の 2 系統は同時に調べる必要がある。GE の片側だけが陽性であった場合は、別に再度検体を採取し、採血から 48 時間以内に再検する。同じ結果が得られた場合にのみ PNH タイプ血球陽性と判定する。赤血球だけが陽性の場合、通常は単球にも PNH タイプ血球が認めらるので、再検の際に CD33 をマーカーとして単球も同時に検索することが重要である。

(2) PNH タイプ血球の推移と臨床症状

日米比較において、先行病変、初発症状、合併症などの諸症状を伴うものと伴わないものとで、赤血球と顆粒球における初回解析時の CD59 欠損率を比較したところ、造血不全症状と考えられる AA の先行、初発時白血球減少、血小板減少を伴う症例は欠損率が低い傾向にあり、一方 PNH の古典的症状と考えられる初発時ヘモグロビン尿、感染症、血栓症、貧血や血栓症合併例では欠損率が高い傾向を認めたが、診断時年齢や造血不全の合併には、明らかな傾向は認めなかった（図８）[5] 【Ⅲ】。

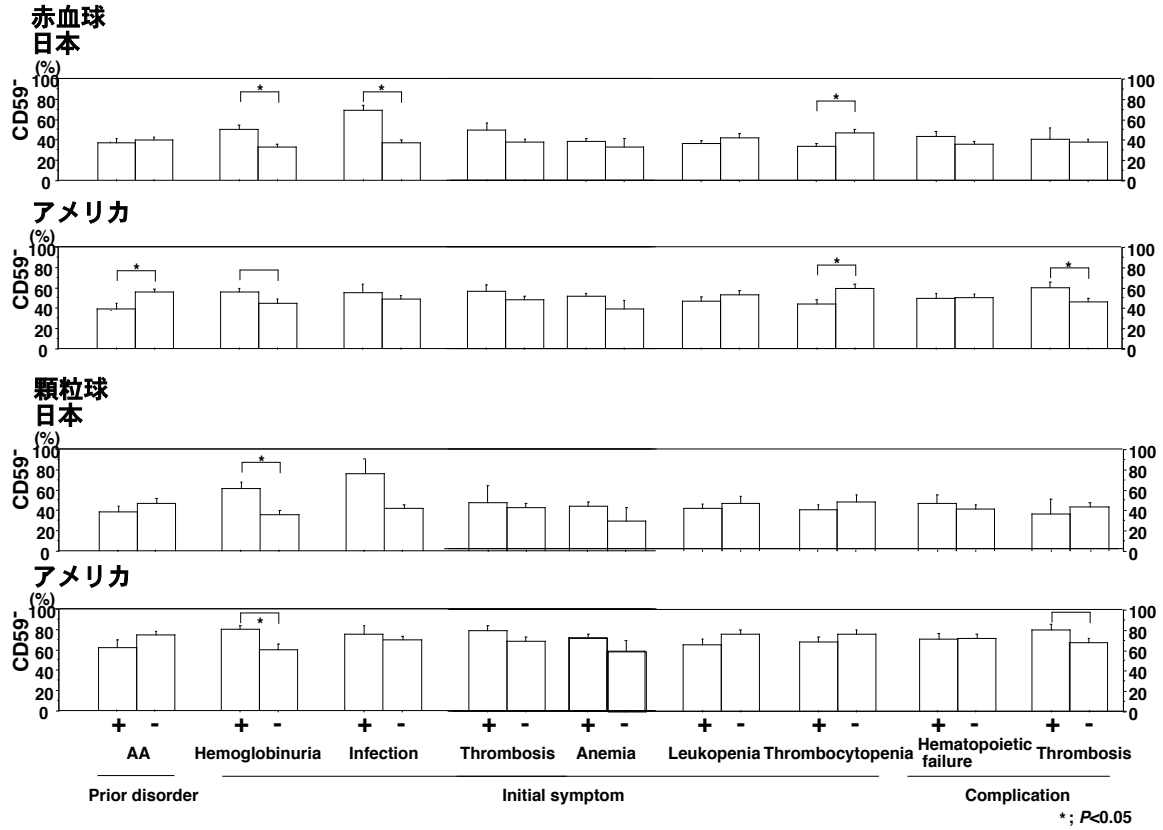


図８　日本とアメリカにおける CD59 欠損率と各種臨床所見 [5]

発症後の PNH タイプ血球の拡大過程を検証するために、初回解析と最終解析の期間が少なくとも 1 年以上（range:1-9 年）あいている症例について CD59 欠損率の増減を比較した（図９）[5] 【Ⅲ】。日本の赤血球と顆粒球における欠損率は、それぞれ初回解析時が 39.6±3.7%（n=56）と 40.0±8.3%（n=22）、最終解析時が 40.5±4.5%（*P*=NS）と 50.7±8.6%（*P*=NS）と有意な増減は示さなかった（図９）。アメリカの赤血球と顆粒球においても、それぞれ初回解析時が 55.3±4.0%（n=52）と 75.2±4.2%（n=42）、最終解析時が 58.3±4.3%（*P*=NS）と 74.1±4.7%（*P*=NS）と有意な増減は示さなかっ

た（図９）。しかし、症例ごとに PNH 細胞の割合は様々で、その増減も赤血球で 72%増加したものから 99%減少したものまで、顆粒球で 98%増加したものから 99%減少したものまであった。

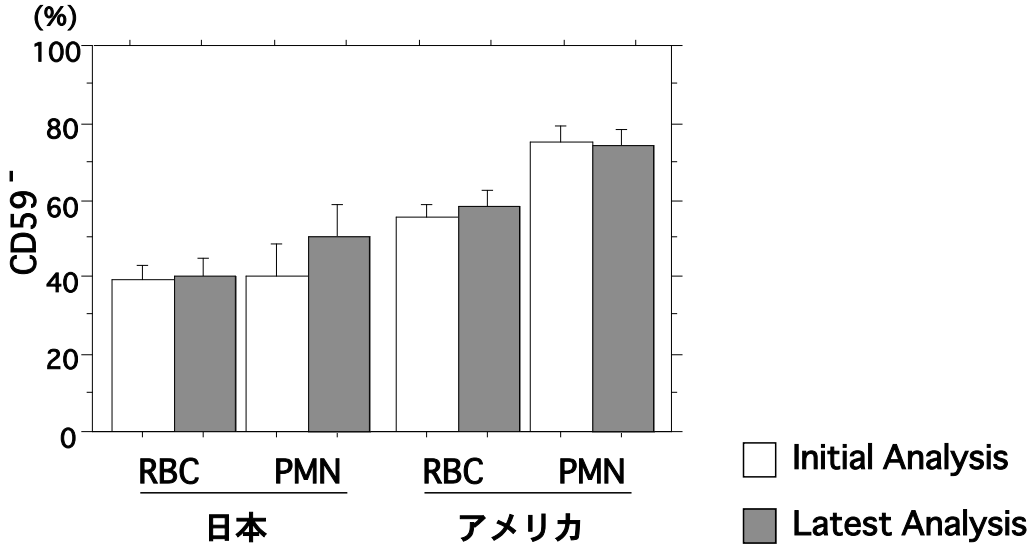


図９　日本とアメリカにおける PNH 患者の CD59 欠損率の変遷 [5)]

PNH タイプ血球は、患者全集団で見るとこれまでの予想に反して発症後には拡大傾向を示さなかったので、図８と同様の先行病変、初発症状、合併症などの因子別に PNH タイプ血球の CD59 欠損率の増減を比較した。すると、経過中に造血不全を合併した症例（骨髄不全型 PNH）とそうでない症例（古典的 PNH）に分けて比較した時、顆粒球における欠損率の増減は、骨髄不全型 PNH では日本で 8.9±10.1%（n=22）の減少、アメリカで 14.7±8.3%（n=42）と減少したのに対し、古典的 PNH では日本で 21.8±9.7%の増加、アメリカで 5.0±3.1%増加した（図 10）[5)] 【Ⅲ】。またこの 2 群の増減の間には、日本（*P*=0.02）とアメリカ（*P*=0.04）ともに有意な差を認めた（図 10）。このことは、一般的には PNH タイプ血球は緩やかな増加傾向を示すが、その終末像として（または再燃により）造血不全を伴ってくると逆に減少傾向を示し、全体としては横ばいになるものと理解される [71)]。

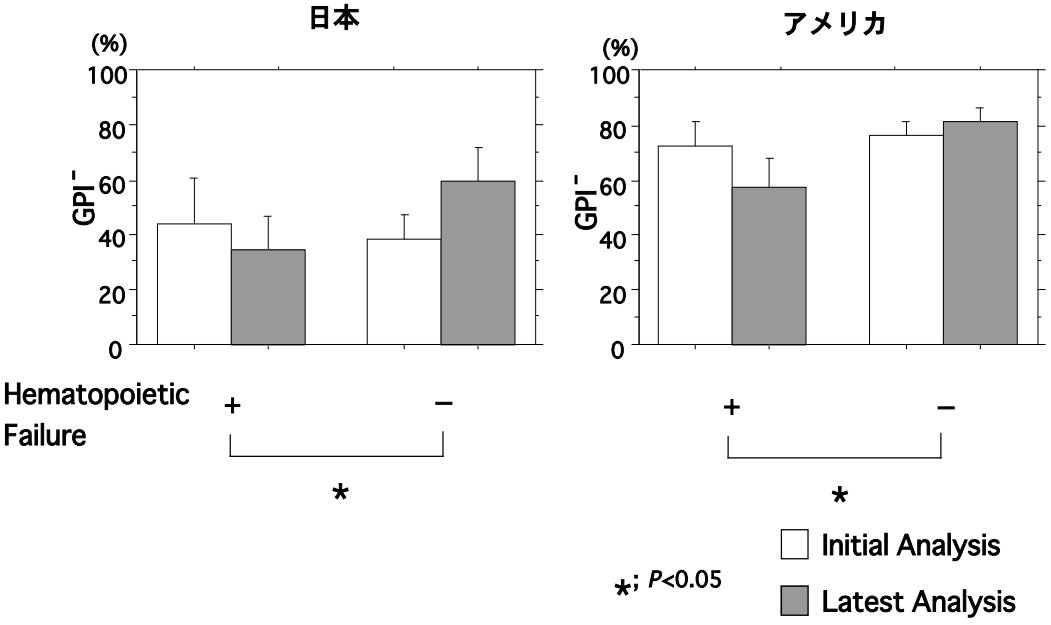


図 10　日本とアメリカの PNH 患者における造血不全合併の有無と CD59 欠損率の変遷 [5)]

(3) 微少 PNH タイプ血球の意義

これまで述べてきたように、AA の経過中に PNH の発症をみる AA-PNH 症候群は古くから知られ、AA と PNH の関連が指摘されてきた[53]。治療法の進歩に伴い長期生存が可能となった AA 患者の多く（13-52%）は、1%以上の PNH 血球を持っていることが判っていた[54-60]。Araten らは、血球系統のマーカー（顆粒球では CD11ｂ、赤血球ではグリコフォリン A）と CD59 と DAF・CD59 の二重染色法を用いたより鋭敏なフローサイトメトリー法を確立し、9 人の健常人から平均 22/10^9 細胞の GPI 陰性細胞を検出した[61] **【Ⅲ】**。比較的 *PIGA* 遺伝子変異の頻度の高いエクソン 2 と 6 のみの解析で、9 例中６例に *PIGA* 変異を同定した。そのうちの 1 例では、164 日後にも同じ遺伝子変異が確認されたことから、健常人に存在する *PIGA* 変異細胞の中にも、長期にわたって造血を支持できる造血幹細胞があることが示唆される。一方、Hu らによるその後の検討では、PNH 型の異常血球は健常者の末梢血中にもごくわずかに存在するが、これらは正常造血幹細胞の増殖・分化の過程で発生した *PIGA* 変異造血前駆細胞由来であるため、一定の割合（0.003%）以上に増えることはなく、また短命であることを報告している[108]。しかし、正常造血幹細胞に対する免疫学的な傷害が存在する環境においては、元々骨髄中に存在する静止期の *PIGA* 変異幹細胞が、何らかの機序によって活性化または選択された結果、造血に寄与するようになるとする考えもある[107]。

実際に、0.001%レベルの微少 PNH 血球を検出できる高感度のフローサイトメトリーを用いると、再生不良性貧血患者の 50%、RA または RCMD 患者の 20%に 0.003%以上の PNH 型血球が検出される[105,107]。しかし、造血幹細胞異常の存在が確実な RARS や RAEB などで検出されることはほとんどない。このような PNH 血球増加 RA・RCMD 例は非増加例に比べて CsA 療法の奏効率が高く、白血病への移行率が低い傾向がみられる[64]。また、PNH 型血球陽性の再生不良性貧血は陰性の再生不良性貧血に比べて ATG・CsA 併用療法の奏効率が有意に高く、また長期予後も良好であることが示されている[109-112]。

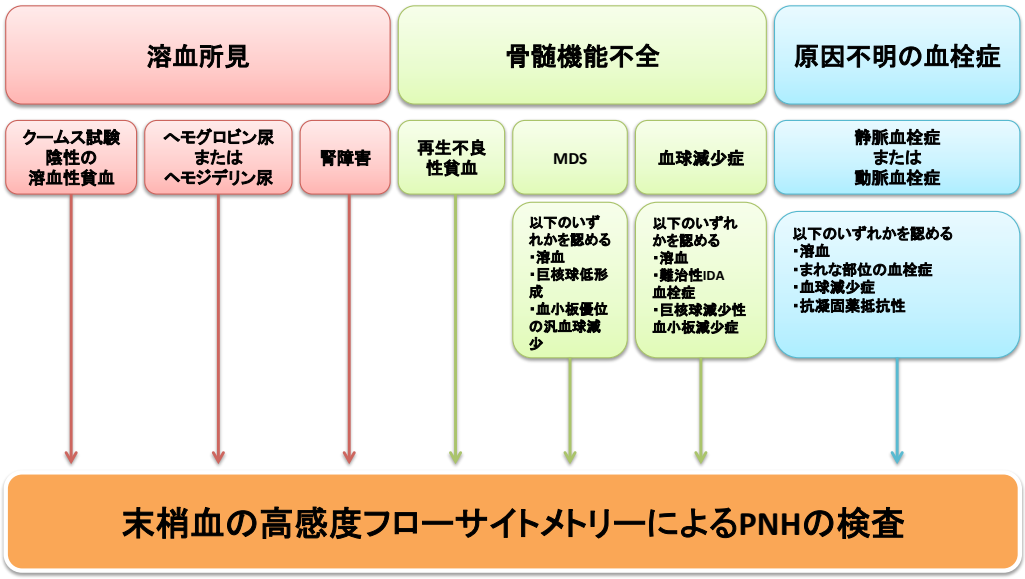
骨髄不全患者 75 例における PNH タイプ顆粒球の推移を長期間観察した Sigimori らの報告では、全体の約 15%で徐々に拡大（このうち半数が溶血型 PNH に移行）、約 20%で徐々に減少・消失、残りの 6 割強の患者では 5 年以上に渡って PNH タイプ顆粒球の割合は不変であった[107]。PNH タイプ顆粒球割合は免疫抑制療法に対する反応性とは無関係に推移し、また診断時から PNH タイプ血球陰性であった症例が経過中に陽性化する例はほとんどなかった。ある陽性患者の PNH タイプ顆粒球が増大・縮小・不変の何れのパターンを取るかは、診断後 1-2 年の推移をみることによって予想可能であった。

したがって、骨髄不全患者を対象として PNH タイプ血球を検出することには、①免疫病態による良性の骨髄不全を迅速に診断できる、②若年で HLA 一致同胞ドナーを有する患者において、移植を積極的に勧める根拠となる（PNH タイプ血球陰性の場合、免疫抑制療法後の長期予後は陽性例に比べると不良）、③初回 ATG 療法不応例に対して ATG の再投与を行うか否かの判断の指標となる可能性がある、④溶血型 PNH に移行するリスクが明らかになる、などの臨床的意義があると考えられる。

(4) PNH スクリーニングとフォローアップ

実際の臨床現場で、どのような患者に対して PNH 血球のスクリーニングを行うかをフローチャートに示す（**フローチャート１**）。まず血清 LDH 値上昇、網状赤血球数の増加や血清ハプトグロビン値の低下など、血管内溶血を疑う所見を認めた場合は、クームス試験により AIHA を除外診断し、フローサイトメトリーによる PNH 血球のスクリーニングを行う。尿中にヘモグロビンやヘモジデリンを認めた場合や、腎障害を認める患者においても、同様に溶血の評価を行い PNH 血球のスクリーニングを行う。骨髄不全患者における微少 PNH クローン検出の意義については上述した。時に見過ごされるのが、原因不明の血栓症患者における PNH の存在である。肝静脈（Budd-Chiari syndrome）や腹腔内静脈（門脈、皮静脈、内臓静脈）、脳静脈洞、皮膚静脈などにおける血栓症を来した患者では、血清 LDH や網状赤血球、ハプトグロビンなど溶血に関する検査を行い、血管内溶血の存在が疑わしい場合は PNH スクリーニングを行う必要がある。

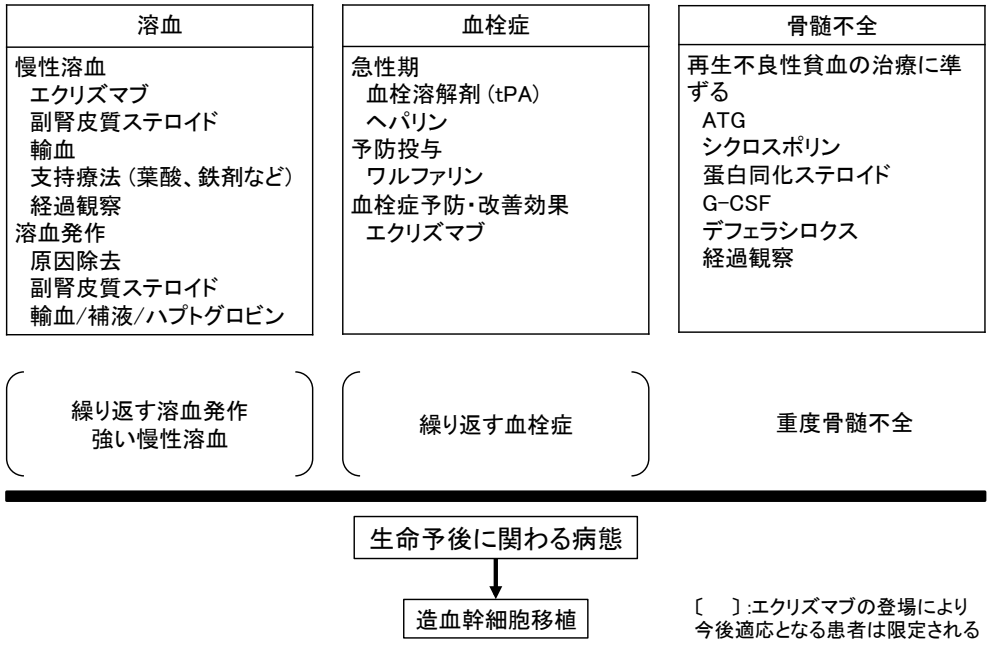
PNH クローンが検出された場合は、定期的にそのサイズをフォローすることが必要である。クローンサイズが安定的に推移する症例の一方で、急速に拡大する症例、また自然寛解となる症例など、診断時には予測できない臨床上の変化を来す場合があるためである。保険適応の問題はあるが、PNH クローンサイズをより正確に評価する上では、赤血球だけでなく顆粒球においても高感度フローサイトメトリーでフォローすることが望ましい。臨床所見の変化がなくても、概ね 6 ヶ月～1 年程度の間隔でのフォローが推奨される。



IDA:鉄欠乏性貧血、 MDS:骨髄異形成症候群
※まれな部位とは、肝静脈(Budd-Chiari症候群)、他の腹腔内静脈(門脈、脾静脈、内臓静脈)、脳静脈洞、皮膚静脈など。
現行の医科診療報酬制度においては、赤血球表面抗原検査はPNH妊娠の参照ガイドの鑑別診断のため
2種類のモノクローナル抗体を用いた場合に診療報酬を算定できるとされており、顆粒球検査は算定の対象外です
(2017年1月現在)。

PNHスクリーニングのフローチャート1

9. 治療指針(フローチャート２)



PNHの病態別治療指針(フローチャート2)

注1　溶血に対する副腎皮質ステロイド使用に関しては一定の効果が期待できるが、信頼できる明確なエビデンスはない。溶血に対して副腎皮質ステロイドを軸にするか、輸血にて対処

するかは議論の分かれるところである。感染症が溶血発作の原因の場合、副腎皮質ステロイドの使用が感染症を増悪させる事があるので、使用に当たっては充分に注意する必要が在る。

1) 治療薬・治療法

(1) エクリズマブ

エクリズマブ（ソリリス®）は、補体 C5 に対するヒト化単クローン抗体であり、終末補体活性化経路を完全に阻止することで溶血を効果的に防ぐことができる【Ib】。エクリズマブ治療は、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者が対象となる。治療開始の基準となる明確な値は設定されていないが、GPI 欠損赤血球クローン（PNH タイプ III）が 10%以上の PNH 症例で、補体介在性の溶血所見（LDH 値が基準値上限の 1.5 倍以上）を有し、溶血のため赤血球輸血の必要性が見込まれる患者に投与されることが望ましい。エクリズマブ投与により、髄膜炎菌による感染症のリスクが高まるため、治療開始２週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種する。エクリズマブの投与方法は、導入期となる最初の１ヶ月は、毎週１回 600mg を２５～４５分かけて独立したラインより点滴静注する（計４回）。さらに１週後からは１回 900mg に増量し、これを維持量として隔週で投与する。

2002 年の 11 例を対象としたパイロット試験以来 [96]、国内外で３つの主要な多施設共同臨床試験（87 例を対象とした二重盲検の第 III 相試験 TRIUMPH[113] 、97 例を対象としたオープンラベルの第 III 相試験 SHEPHERD[114]、国内の 29 例を対象としたオープンラベルの第 III 相試験（AEGIS）[115]が実施された。それぞれの試験におけるエクリズマブの溶血阻止効果を、血清 LDH の変化として図１１に示した。TRIUMPH 試験では、投与前に平均 2000U/L 台であった LDH 値は、初回投与後から急速に減少し、２回目投与以降は基準値を若干上回る 300 前後で安定し、２６週まで維持された。２６週までの LDH の平均曲線下面積をプラセボ群と比較すると、エクリズマブ投与群では実に 85.8%の減少を示した。この顕著な溶血阻止効果により溶血発作回数や輸血回数が減少し、遊離ヘモグロビンによる一酸化窒素(NO)除去作用に伴う平滑筋攣縮関連の臨床症状（嚥下困難、腹痛、呼吸困難、勃起不全など）も改善した。このようなエクリズマブによる良好な溶血阻止効果および患者 QOL の改善効果は、全ての臨床試験で再現され、市販後調査によっても確認された [116]【IIb】。さらに、一部の症例では血栓症発生リスクの軽減 [97]、慢性腎機能障害の改善 [117]、潜在的肺高血圧症の改善 [118] などの副次的効果が期待されることも明らかとなった。

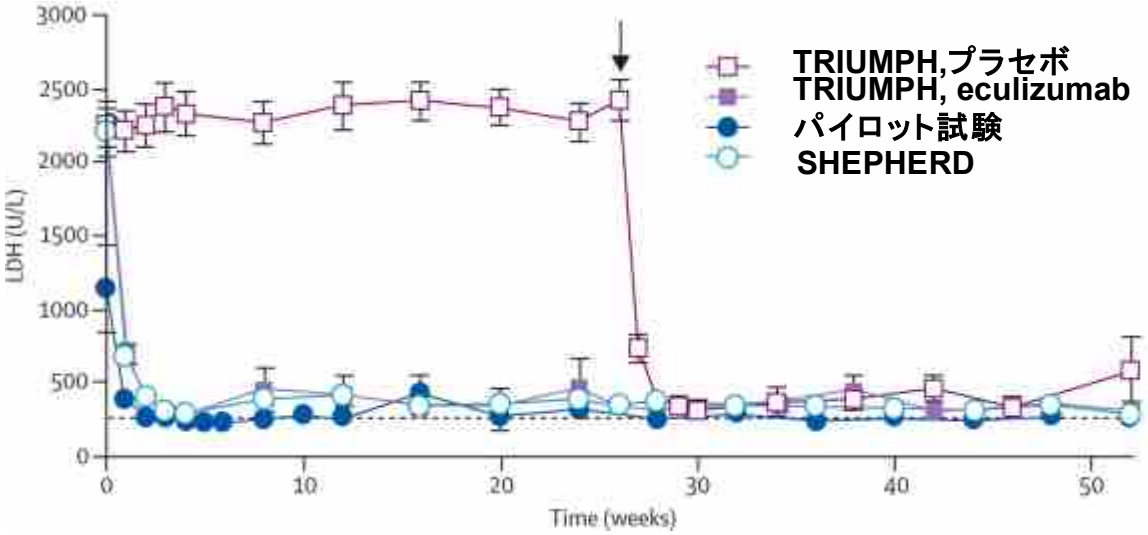


図 11　エクリズマブによる血管内溶血（LDH）抑制効果

本邦におけるエクリズマブの適応は、指定難病の認定基準が中等症以上となっていることから、ほぼこれに準ずることになる。妊娠により血栓のリスクが高まるが、エクリズマブ投与により血栓症の予防効果が期待できる [119,120]。その使用にあたっては、妊娠 PNH 症例個々に判断する必要がある（PNH 妊娠の参照ガイド参照）。

副作用に関しては、頭痛（約５割）、鼻咽頭炎（約４割）、悪心（約２割）などが比較的高頻度に認められる。海外のみならず本邦においても、ワクチン接種にもかかわらず、重篤な髄膜炎菌感染症の合併患者が報告されており注意が必要である。

エクリズマブは PNH 治療を一変させたが、課題も残されている。例えばエクリズマブは PNH クローンを減少させることはできず、治療によりむしろ PNH 赤血球は蓄積・増加するため、薬剤中止により激しい溶血が起こる可能性も懸念されている。さらに、残存する PNH 赤血球の膜上には C3 が蓄積することで、血管外溶血が顕性化する [121,122]。また、骨髄不全に対する改善効果は認めず、本質的な PNH 治療とはならない。患者は、定期的なエクリズマブの静脈投与を長期間にわたり受ける必要があることから、精神的負担や高額な医療費負担（個人および社会の）への配慮も必要となろう。

また、C5 変異(Arg885His)によるエクリズマブ不応例が、本邦では 11/345 の頻度で認められることに留意しなければならない [123]。

(2) 副腎皮質ステロイド薬

プレドニゾロンによる治療が骨髄不全型 PNH ではなく、古典的 PNH の慢性期の血管内溶血に対して有効であるとした論文がある [124-126]。Issaragrisil らは、Rosse が提唱したプレドニゾロンの大量・隔日投与法 [124]に準じ、肉眼的ヘモグロビン尿がみられ、かつ赤血球輸血を要する PNH19 例（男性：女性= 16:6; 年齢中央値 26 歳)を対象としてプレドニゾロン 60 mg/日の隔日投与を行った [125]。8 例はヘモグロビン濃度の改善および赤血球輸血の非依存性を認め、3 例ではヘモグロビン濃度の増加のみを認めた。しかし、正常のヘモグロビン濃度に達した症例はなかった。PNH の診断からプレドニゾロン開始までの期間が長い症例では、血液学的効果が得られ難く、また不応例の治療開始時の年齢は有効例と比較して高かった【Ⅲ】。Shichishima らは補体感受性赤血球の割合が 50%以上で肉眼的ヘモグロビン尿を認める 3 例においてプレドニゾロンの継続投与を行った結果、いずれの症例においても肉眼的ヘモグロビン尿の頻度が低下し、2 例では補体感受性赤血球割合が減少した [126]【Ⅲ】。ステロイドが血管内溶血に有効な作用機序は補体第二経路による補体活性化を抑えるためと推測されて来たものの詳細は不明であり [124]、慢性期 PNH 症例に対するステロイド治療には副作用の観点からも反対する専門家がいる。

副腎皮質ホルモンの大量投与（プレドニゾロン 30-60 mg/日）は溶血発作に対し、その程度の軽減と期間の短縮に有用とされる [124]【IV】。ただし感染症が溶血発作の誘因の際には、プレドニゾロンの大量投与が感染症を増悪させる可能性もあり、十分な注意を要する。

(3) 輸血療法

PNH における血管内溶血や骨髄不全に由来する高度な貧血（通常 7 g/dl 以下)に対しては、赤血球輸血を要する事がある。PNH の赤血球輸血には血漿中に含まれる補体や免疫グロブリンなどを除いた洗浄赤血球が慣習的に用いられてきた。しかし、メイヨークリニックでの PNH23 症例に対する様々な種類の赤血球輸血による 38 年間の経験から、ABO 式血液型が一致した輸血を行う限りは PNH に対する洗浄赤血球輸血は不要であると結論付けられた [127]【Ⅲ】。従って、現在では PNH に対する赤血球輸血では一般的に使用される赤血球濃厚液（RCC)で良いとされる。ただ稀ではあるが、輸血液の白血球抗体が PNH の溶血を誘発する場合があるので [128,129]、この場合には洗浄赤血球の使用が望ましいと考えられる。

様々な誘因に伴って PNH の溶血発作はもたらされるが、鉄剤投与などによる過度な補体感受性赤血球造血による溶血発作の場合には、赤血球輸血が溶血発作の抑制に有効な場合がある [124]【IV】。

(4) 鉄剤・葉酸

PNH では慢性の血管内溶血によりヘモグロビン尿やヘモジデリン尿を来し、鉄の喪失が起こる。その結果、鉄欠乏性貧血を合併する場合もある。一般的に鉄欠乏性貧血の治療に用いられる鉄剤には経口薬と非経口薬とがあるが、PNH の鉄欠乏貧血に非経口薬を用いた場合、急速に骨髄への鉄の供給がなされるため赤血球造血が亢進し、重症の溶血発作を起こす事が報告された [130,131]【Ⅲ】。保険適応上、PNH に対する鉄剤投与は慎重投与となってはいるが、貧血の自覚症状が強い症例や赤血球輸血量を減らす必要のある症例ではやむを得ず経口鉄剤の投与がなされる [124]。経口鉄剤の投与でも赤血球造血亢進が起こるので [132]【Ⅲ】、経口鉄剤の投与は少量から開始し、たとえヘモグロビン濃度が十分に回復しなくとも貧血による自覚症状が消失すれば中止すべきである。もし鉄剤投与による溶血発作が起きた場合には、赤血球輸血やハプトグロビン点滴投与などで対処する。

古典的 PNH の様に、血管内溶血が慢性的に強い場合には赤血球造血が亢進し、葉酸が減少する場合もある。その場合には、葉酸を経口的に補給する [0]【IV】。

(5) ハプトグロビン

PNH の溶血発作に伴う急性腎障害や血栓症の合併を予防する目的でハプトグロビンを使用する[133]【Ⅲ】。通常、成人では 1 回 4,000 単位を緩徐に点滴静注する。原則として点滴は肉眼的ヘモグロビン尿が消失するまで、連日投与する。ハプトグロビン (ベネシス)は血漿分画製剤であり、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全には不活化・除去する事は出来ないので、投与後の経過観察は十分注意して行う。分娩後の溶血発作や溶血発作による急性腎障害に対しハプトグロビン投与が有効であったとする報告がある[134,135]【Ⅲ】。ハプトグロビンの副作用はほとんどなく、極まれに血圧低下と嘔吐を認めるのみである。

(6) 免疫抑制剤

Panquette らは PNH7 例（骨髄不全型 3 例、古典的 PNH4 例）を対象として ATG 20mg/kg/day を 8 日間投与し、反応群と不応群との臨床像の特徴を検討した（観察期間は 0.4～2.75 年）[136]。ATG に反応した 3 例はいずれも骨髄不全型で、古典的 PNH 例では反応がみられなかった。前者の治療前のデータは血小板数＜30×10^9/L、網状赤血球数＜100×10^9/L、LDH＜1,000 IU/L、総ビリルビン＜17 mmol/L であり、骨髄低形成および慢性の軽度溶血が示唆される。ATG に反応した後も、慢性の溶血所見は治療前と同程度に存在した【Ⅲ】。PNH の少数例での cyclosporine 単独ないし ATG との併用での報告はいずれもほぼ同様の結果であり[137-139]、免疫抑制療法により PNH クローンの割合に変化を認めていない[137]【Ⅲ】。仲宗根らは古典的 PNH3 例に対して ATG 15mg/kg 5 日間と cyclosporine 6 mg/kg による免疫抑制療法を行い、投与後 1 年には全例で貧血の改善を認めたものの、2 例で再燃したと報告している[140]。また、ATG 投与期間中に急激な溶血発作と血小板減少を認め、3 例とも赤血球および血小板輸血を要した【Ⅲ】。骨髄不全型 PNH の場合、ATG 療法を行ったとしても、重篤な溶血発作を起こすことは稀であり、治療効果も良好であることが報告されている[141]。ただし、重篤な溶血発作を起こすこともあるので[142]、PNH タイプ赤血球の割合が高い場合には、ソリリスの併用を考慮すべきである【Ⅲ】。

Schubert らは著明な汎血球減少を伴う骨髄不全型 PNH 症例に対して、cyclosporine と G-CSF との併用療法を行い、全例で三血球系統の改善を認めただけでなく、PNH クローンの割合も減少したと報告した[139]【Ⅲ】。骨髄不全型 PNH の実態は、PNH タイプ血球の増加を伴う再生不良性貧血であることから、その重症度に応じて速やかに免疫抑制療法を行うことが望ましい。

(7) G-CSF

Ninomiya らは細菌感染症を合併したあるいは外科手術の感染予防のため、PNH2 例に対して G-CSF の投与を行い、臨床的に有用であったと報告した[143]【Ⅲ】。Fujimi らは反復する腸炎に関連した溶血発作を伴う PNH 症例に G-CSF を投与したところ、いずれの病態も改善し、T 細胞数の増加と T 細胞機能の正常化を観察した[144]【Ⅱb】。Jego らは好中球減少に伴う反復性の感染症を合併する PNH 症例に対して長期にわたり G-CSF を継続投与したところ、感染症は軽減し、溶血発作も輸血が不要な程度に軽快したと報告した[145]【Ⅲ】。前述のように、骨髄不全型 PNH の実態は PNH タイプ血球陽性再生不良性貧血であることから、重症再生不良性貧血に相当する高度の好中球減少があり、重症感染症を合併している場合には併用すべきである。ただし、長期投与は予後不良の MDS を誘発する可能性があるので、造血能の回復を目指した投与は行うべきではない。

(8) 蛋白同化ステロイド薬

蛋白同化ステロイド薬は骨髄不全型 PNH に有効であるとされており、少なくとも約 50%の症例で何らかの有効性がみられている[125,146]【Ⅲ】。本邦の厚生省（当時）特発性造血障害調査研究班の結果では、fluoxymesterone 投与群（最初の 2 週間は 20-30mg/日、3-4 週は 15-20mg/日、それ以降は 5-15mg/日）の有効率は 45%であり、無治療群と比べ有意な赤血球数の増加が認められた[147]【Ⅲ】。

また、蛋白同化ステロイド薬の長期投与例においては補体感受性赤血球の割合が増加する症例があるので、その割合をモニターすることも重要である[127]。Danazole は fluoxymesterone が無効の骨髄不全型 PNH 症例に有効であったとする報告（5 例中 4 例で貧血や血小板減少の改善）があり[148]【Ⅲ】、他の蛋白同化ステロイド薬が無効であった骨髄不全型 PNH 例に対して試みる価値がある。ただし保険適応がないことから、有用性は臨床試験で確認する必要がある。

(9) 同種・同系造血幹細胞移植(HSCT)

Eculizumab の使用が可能となった現時点においても HSCT は PNH に対する唯一の根治療法であるが、2004 年までの主な治療成績の報告を表８に示す。2005 年以降の報告を含めても、いずれも少数例を対象としたものであり、PNH に対する移植適応・至適な移植法と造血幹細胞ソースに関しては十分なエビデンスが蓄積されていないのが現状である。

最も多数例をまとめた International Bone Marrow Transplantation Registry(IBMTR)の registry data の解析では、骨髄破壊的前処置を用いた HLA 適合血縁者間移植が大多数を占め、その 2 年生存率は 58%である[149]【Ⅲ】。生着の有無が移植後の生存率に及ぼす影響は大きく、持続的な生着が得られた症例の生存率 70%、それ以外の症例の生存率 10%であった。一方で、非血縁者間移植を受けた 7 例では、生存は僅か 1 例であり graft failure を含む様々な移植関連合併症がその主な理由であった。

しかし、この成績の評価には、移植法の多様化・様々な支持療法の進歩といった最近の移植医療の進歩が反映されていない事、血栓症の既往のある症例は除外して骨髄破壊的移植のみ施行されていることを考慮する必要がある。最近では、少数例ではあるが HLA 適合同胞間移植に加えて、HLA 不適合移植を含む alternative donors(臍帯血を除く)を用いた HSCT の良好な移植成績も報告されている[151,159]【Ⅲ】。

Reduced-intensity conditioning(RIC)による移植についても幾つかの少数例での検討結果が報告されている[152,153,160]【Ⅲ】。移植前処置、幹細胞ソースは様々であるが、殆どの症例で生着と PNH 細胞の根絶が達成されている。また、PNH に特徴的な合併症である血栓症を抱えての移植に於いても、比較的安全に移植が施行され、抗凝固療法が中止となり、血栓の再発が認められない事が報告されている[153]【Ⅲ】。RIC を用いた場合は移植後早期に PNH クローンが検出されることがあるが、移植後 100 日程度で消失し、長期的な予後も良好である[161]。

これらの報告から現時点で結論できることは、(1)若年者で血栓症やその他の合併症を認めない症例では通常の骨髄破壊的前処置か RIC、血栓症やその他の合併症を認める症例では RIC が妥当な選択であること[162]、(2)造血幹細胞ソースとしては HLA 適合血縁者を第一選択とし、それ以外の場合は alternative ドナーからの移植も検討の余地があること、(HLA 不適合移植や臍帯血に関しては十分なデータがないので、やむを得ず施行する場合は、HLA 抗体等の存在を十分に検討して慎重に施行すべきである)である。

ただし、PNH は一部の症例を除き、一般的に長期予後良好な疾患であり、その経過中に自然寛解することも報告されているので、移植が適応となる患者は極めて限定される。以前は、血球減少症の進行（＋それに伴う合併症の出現＝感染、出血など）、溶血による頻回の輸血、そして一部の症例では繰り返す血栓・塞栓症などが PNH に於いて移植を適応とする主な理由とされてきた。しかし、eculizumab の導入によって、これらの移植適応(理由)は「Eculizumab を投与したにもかかわらずこのような合併症が認められる症例」とすべきかもしれない。また、若年者で life-long な eculizumab の治療への経済的負担が大きい場合も移植の相対的適応となるかもしれない。なお、症例報告レベルながら、同種移植前の eculizumab の投与は移植後の経過に影響を与えないようである[163,164]。

表８ PNH に対する造血幹細胞移植成績(2004 年までの報告)

著者	患者数	ドナー		生存者数
Szer J et al[154]	4	HLA 適合同胞	3	3
		一卵性同胞	1	1
Antin JH et al[155]	4	HLA 適合同胞	4	4
Kolb HJ et al[156]	2	HLA 適合同胞	1	1
		一卵性同胞	1	1
Kawahara K et al[157]	9	HLA 適合同胞	6	6
		一卵性同胞	2	2
		HLA 非適合血縁者	1	0
Bemba M et al[158]	16	HLA 適合同胞	16	9
Saso R et al[149]	57	HLA 適合同胞	48	27
		一卵性同胞	2	2
		HLA 適合血縁者	1	0
		HLA 適合非血縁者	6	1
Raiola AM et al[150]	7	HLA 適合同胞	7	7
Woodard P et al[151]	3	HLA 適合非血縁者	3	3
Suenaga K et al*[152]	1	HLA 適合同胞	1	1

Takahashi Y et al*[153]	5	HLA 適合同胞	4	4
		HLA 適合血縁者	1	1
総計	**108**	**HLA 適合同胞**	**90**	**62**
		一卵性同胞	**6**	**6**
		血縁者	**3**	**1**
		HLA 適合非血縁者	**9**	**4**

***骨髄非破壊的末梢血幹細胞移植、その他は全て骨髄移植**

(10) 血栓溶解剤・ヘパリン

PNH の血栓症は、動脈系より静脈系に起こりやすく、エクリズマブ治験に参加した 195 名の治療前の評価では、動脈血栓が 15%に対して、静脈血栓は 85%であった [13]。急性の血栓イベントに対しては、ヘパリン（または低分子ヘパリン）による抗血栓療法が必要である。さらに、生命予後を左右する Budd-Chiari 症候群などの重篤な血栓症に対しては、より積極的な血栓溶解療法（組換え型組織プラスミノーゲンアクチベーター）を考慮する [0,165,166]【III】。その際、骨髄不全による血小板低下を認める場合は、出血の合併症に配慮する必要がある。

(11) ワルファリン

Hall らは PNH163 例において血栓症のリスクを後方視的に検討したところ、29 例が血栓症を合併していたと報告した（観察期間の中央値 6 年）[167]。PNH 顆粒球の割合が 50%以上および 50%以下の血栓症合併の 10 年危険率は各々、44%および 5.8%であり、前者の頻度は有意性をもって高かった。ワルファリンの投与禁忌がなくかつ PNH 顆粒球の割合が 50%以上で、初期の段階からワルファリンの予防投与を受けた 39 例では、血栓症の合併は全く観察されなかったが、一方、ワルファリンの予防投与をうけなかった 56 例での 10 年血栓症発症率は 36.5%であり、前者の頻度は有意性をもって低かった【Ⅱa】。PNH 顆粒球の割合が高い場合、静脈血栓症の発症の危険性が高くなるので、ワルファリンによる初期段階からの予防を要する。

しかし、Audebert ら [168]【III】や Moyo ら [169]【III】の報告によれば、ワルファリンおよび/ないしは抗血小板薬の投与にもかかわらず、血栓塞栓症の進行や新たな血栓塞栓症の出現が観察される事もある。また、ワルファリン投与による致死的出血も含む出血傾向の出現の頻度は PNH では約 5%以上ある事も報告されている [167,168]。また、低分子ヘパリンおよび直接型経口抗凝固薬(DOAC)（ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン）による一次予防の有効性についても明らかになっていない。したがって、静脈血栓症一次予防治療としてのワルファリン投与は、PNH クローンの割合が高い PNH 症例においてワルファリンの投与禁忌がない場合、出血傾向に充分に注意を払ってなされて良い治療と考えられる。ただ、最近の Hillmen らの報告ではエクリズマブによる血栓症発症に対する予防効果はワルファリンをしのぐ効果であるとしており、その選択にはさらなるデータの集積が望まれる [13]【Ⅰa】。

一方、血栓症発症例に対する治療は致死的な血栓でない限り、通常抗凝固療法を行う。抗凝固薬としては、ワルファリン、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、DOAC があるが、現時点ではどの薬剤が PNH の血栓症治療に最適であるかはまだ明らかになっていない。いずれを用いるにせよ、出血の危険性に十分配慮しながら使用する必要がある。急性血栓症に対して速やかなエクリズマブの投与が血栓の増大や再発予防に有効であったとの報告がみられるが、今後の症例蓄積と詳細な検討が待たれる。

参考文献

0. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, Hillmen P, Luzzatto L, Young N, Kinoshita T, Rosse W, Socié G; International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 106: 3699-3709, 2005.
1. 大野良之:「特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班」平成１１年度研究業績集! 最終報告書! 平成１２年３月発行（２０００年）.
2. Le X, Yang T, Yang X, Wang X. Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in China. Chinese Med J 103: 885-889, 1990
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 333: 1253-1258, 1995
4. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, Roth S, de Guibert S, Maury S, Cahn JY, Socié G; French Society of Hematology; French Association of Young Hematologists. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood. 112:3099-106, 2008
5. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, Decastro CM, Hall S, Kanamaru A, Sullivan KM, Mizoguchi H, Omine M, Kinoshita T, Rosse WF. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. Medicine 83: 193-207, 2004
6. Chou WC, Huang WH, Wang MC, Chang CS, Yeh SP, Chiou TJ, Chen YC, Lin TH, Shen MC; Taiwan PNH study group. Characteristics of Taiwanese patients of PNH in the international PNH registry. Thromb J. 14(Suppl 1):39, 2016
7. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, Chung J, Sohn SK, Lee JW. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. J Korean Med Sci. 31:214-21, 2016
8. Muñoz-Linares C, Ojeda E, Forés R, Pastrana M, Cabero M, Morillo D, Bautista G, Baños I, Monteserín C, Bravo P, Jaro E, Cedena T, Steegmann JL, Villegas A, Cabrera JR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a single Spanish center's experience over the last 40 yr. Eur J Haematol. 93:309-19, 2014
9. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, Brodsky RA, Bessler M, Kanakura Y, Rosse W, Khursigara G, Bedrosian C, Hillmen P. Schrezenmeier H1, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, Brodsky RA, Bessler M, Kanakura Y, Rosse W, Khursigara G, Bedrosian C, Hillmen P. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 99:922-9, 2014
10. Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. N Engl J Med 325: 991-996, 1991
11. Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, Heudier P, Rochant H, Cahn JY, Gluckman E. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. Lancet 31: 573-577, 1996
12. Nakakuma H, Nagakura S, Kawaguchi T, Iwamoto N, Hidaka M, Horikawa K, Kagimoto T, Tsuruzaki R, Takatsuki K. Persistence of affected T lymphocytes in long-term clinical remission in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 84: 3925-3928, 1994
13. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, Schrezenmeier H, Szer J, Brodsky RA, Hill A, Socié G, Bessler M, Rollins SA, Bell L, Rother RP, Young NS. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 110(12):4123-8, 2007
14. Socié G, Schrezenmeier H, Muus P, Lisukov I, Röth A, Kulasekararaj A, Lee JW, Araten D, Hill A, Brodsky R, Urbano-Ispizua A, Szer J, Wilson A, Hillmen P; PNH Registry. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. Intern Med J. 46:1044-53, 2016
15. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, Mitchell LD, Cohen DR, Gregory WM, Hillmen P. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood. 117:6786-92, 2011
16. Gull WW. A case report of intermittent haematinuria, with remarks. Guy's Hosp Rept 12: 381-392, 1866
17. Strubing P. Paroxysmale haemoglobinurie. Deutsche Med Wochenschrift 8: 1-3, 1882
18. Ham TH. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium. N Engl J Med 217: 915-917, 1937
19. Nicholson-Weller A, March JP, Rosenfeld SI, Austen KF. Affected erythrocytes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are deficient in the complement regulatory protein, decay accelerating factor. Proc Natl Acad Sci U S A 80: 5066-5070, 1983

20. Pangburn MK, Schreiber RD, Muller-Eberhard HJ. Deficiency of an erythrocyte membrane protein with complement regulatory activity in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Proc Natl Acad Sci U S A 80: 5430-5434, 1983
21. Holguin MH, Fredrick LR, Bernshaw NJ, Wilcox LA, Parker CJ. Isolation and characterization of a membrane protein from normal human erythrocytes that inhibits reactive lysis of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Clin Invest 84: 7-17, 1989
22. Okada N, Harada R, Fujita T, Okada H. A novel membrane glycoprotein capable of inhibiting membrane attack by homologous complement. Int Immunol 1: 205-208, 1989
23. Nicholson-Weller A, Burge J, Austen KF. Purification from guinea pig erythrocyte stroma of a decay-accelerating factor for the classical c3 convertase, C4b,2a. J Immunol 127: 2035-2039, 1981
24. Sugita Y, Nakano Y, Tomita M. Isolation from human erythrocytes of a new membrane protein which inhibits the formation of complement transmembrane channels. J Biochem 104: 633-637, 1988
25. Davies A, Simmons DL, Hale G, Harrison RA, Tighe H, Lachmann PJ, Waldmann H. CD59, an LY-6-like protein expressed in human lymphoid cells, regulates the action of the complement membrane attack complex on homologous cells. J Exp Med 170: 637-654, 1989
26. Telen MJ, Hall SE, Green AM, Moulds JJ, Rosse WF. Identification of human erythrocyte blood group antigens on decay-accelerating factor (DAF) and an erythrocyte phenotype negative for DAF. J Exp Med 167: 1993-1998, 1988
27. Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T, Takami T, Ojima A, Ono H, Tanaka H, Kondo N, Orii T, Okada N, et al. Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 323: 1184-1189, 1990
28. Nevo Y, Ben-Zeev B, Tabib A, Straussberg R, Anikster Y, Shorer Z, Fattal-Valevski A, Ta-Shma A, Aharoni S, Rabie M, Zenvirt S, Goldshmidt H, Fellig Y, Shaag A, Mevorach D, Elpeleg O. CD59 deficiency is associated with chronic hemolysis and childhood relapsing immune-mediated polyneuropathy. Blood 121: 129-135, 2013
29. Höchsmann B, Dohna-Schwake C, Kyrieleis HA, Pannicke U, Schrezenmeier H. Targeted therapy with eculizumab for inherited CD59 deficiency. N Engl J Med 370: 90-92, 2014
30. Haliloglu G, Maluenda J, Sayinbatur B, Aumont C, Temucin C, Tavil B, Cetin M, Oguz KK, Gut I, Picard V, Melki J, Topaloglu H. Early-onset chronic axonal neuropathy, strokes, and hemolysis: inherited CD59 deficiency. Neurology 84: 1220-1224, 2015
31. Yonemura Y, Kawakita M, Koito A, Kawaguchi T, Nakakuma H, Kagimoto T, Shichishima T, Terasawa T, Akagaki Y, Inai S. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria with coexisting deficiency of the ninth component of complement: lack of massive haemolytic attack. Br J Haematol 74: 108-113, 1990
32. Iwamoto N, Kawaguchi T, Horikawa K, Nagakura S, Hidaka M, Kagimoto T, Takatsuki K, Nakakuma H. Haemolysis induced by ascorbic acid in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Lancet 343: 357, 1994
33. Nakakuma H, Hidaka M, Nagakura S, Nishimura Y, Iwamoto N, Horikawa K, Kawaguchi T, Kagimoto T, Takatsuki K. Expression of cryptantigen Th on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria erythrocytes in association with a hemolytic exacerbation. J Clin Invest 96: 201-206, 1995
34. Ham TH. Studies on destruction of red blood cells. I. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an investigation of the mechanism of hemolysis, with observations of five cases. Arch Intern Med 64: 1271-1305, 1939
35. Crosby WH. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanisms. Blood 8: 769-812, 1953
36. Rosse WF, Nishimura J. Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria:present state and future probrems.Int J Hematol 77:113-120, 2003
37. Stafford HA, Tykocinski ML, Lublin DM, Holers VM, Rosse WF, Atkinson JP, Medof ME. Normal polymorphic variations and transcription of the decay accelerating factor gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells. Proc Natl Acad Sci U S A 85: 880-884, 1988
38. Rambaldi A, Terao M, Bettoni S, Bassan R, Battista R, Barbui T, Garattini E. Differences in the expression of alkaline phosphatase mRNA in chronic myelogenous leukemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria polymorphonuclear leukocytes. Blood 73: 1113-1115, 1989
39. Ueda E, Nishimura J, Kitani T, Nasu K, Kageyama T, Kim YU, Takeda J, Kinoshita T. Deficient surface expression of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins in B cell lines established from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Int Immunol 4: 1263-1271, 1992
40. Takahashi M, Takeda J, Hirose S, Hyman R, Inoue N, Miyata T, Ueda E, Kitani T, Medof ME, Kinoshita T. Deficient biosynthesis of N-acetylglucosaminyl-phosphatidylinositol, the first intermediate of glycosyl phosphatidylinositol anchor biosynthesis, in cell lines established from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Exp Med 177: 517-521, 1993
41. Hidaka M, Nagakura S, Horikawa K, Kawaguchi T, Iwamoto N, Kagimoto T, Takatsuki K, Nakakuma H. Impaired glycosylation of glycosylphosphatidylinositol-anchor synthesis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria leukocytes. Biochem Biophys Res Commun 191:571-579, 1993

42. Hillmen P, Bessler M, Mason PJ, Watkins WM, Luzzatto L. Specific defect in *N*-acetylglucosamine incorporation in the biosynthesis of the glycosylphosphatidylinositol anchor in clones cell lines from patients with paroxymal nocturnal hemoglobinuria. Proc Natl Acad Sci USA 90:5272-5276, 1993
43. Miyata T, Takeda J, Iida Y, Yamada N, Inoue N, Takahashi M, Maeda K, Kitani T, Kinoshita T. The cloning of PIG-A, a component in the early step of GPI-anchor biosynthesis. Science 259: 1318-1320, 1993
44. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, Takahashi M, Kitani T, Kinoshita T. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell 73: 703-711, 1993
45. Miyata T, Yamada N, Iida Y, Nishimura J, Takeda J, Kitani T, Kinoshita T. Abnormalities of PIG-A transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 330: 249-255, 1994
46. Nishimura J, Murakami Y, Kinoshita T. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An acquired genetic disease. Am J Hematol 62: 175-182, 1999
47. Krawitz PM, Höchsmann B, Murakami Y, Teubner B, Krüger U, Klopocki E, Neitzel H, Hoellein A, Schneider C, Parkhomchuk D, Hecht J, Robinson PN, Mundlos S, Kinoshita T, Schrezenmeier H. A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by a germline mutation and a somatic mutation in PIGT. Blood 122: 1312-1315, 2013
48. Kawagoe K, Kitamura D, Okabe M, Taniuchi I, Ikawa M, Watanabe T, Kinoshita T, Takeda J. GPI-anchor deficient mice: Implications for clonal dominance of mutant cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 87: 3600-3606, 1996
49. Rosti V, Tremmi G, Soares V, Pandolfi PP, Luzzatto L, Bessler M : Murine embryonic stem cells without pig-a gene activity are competent for hematopoiesis with the PNH
phenotype but not for clonal expansion. J Clin Invest 100: 1028-1036, 1997
50. Murakami Y, Kinoshita T, Nakano T, Kosaka H, Takeda J. Different roles of glycosylphosphatidylinositol in various hematopoietic cells as revealed by model mice of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 94: 2963-2970 ,1999
51. Tremml G, Dominguez C, Rosti V, Zhang Z, Pandolfi PP, Keller P, Bessler M. Increased sensitivity to complement and a decreased red cell life span in mice mosaic for a non-functional Piga gene. Blood 94: 2945-2954 ,1999
52. Keller P, Tremml G, Rosti V, Bessler M. X inactivation and somatic cell selection rescue female mice carrying a Piga-null mutation. Proc Natl Acad Sci USA 96: 7479-7483, 1999
53. Lewis SM, Dacie JV. The aplastic anaemia--paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome. Br J Haematol 13: 236-251 ,1967
54. Schubert J, Vogt HG, Zielinska Skowronek M, Freund M, Kaltwasser JP, Hoelzer D, Schmidt RE. Development of the glycosylphosphatitylinositol-anchoring defect characteristic for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia. Blood 83: 2323-2328 ,1994
55. Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobohaci ML, Jonveaux P, Vu T, Bazarbachi A, Carosella ED, Sigaux F, Socie G. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. Blood 85: 1354-1363, 1995
56. Schrezenmeier H, Hertenstein B, Wagner B, Raghavachar A, Heimpel H. A pathogenetic link between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is suggested by a high frequency of aplastic anemia patients with a deficiency of phosphatidylinositol glycan anchored proteins. Exp Hematol 23: 81-87, 1995
57. De Lord C, Tooze JA, Saso R, Marsh JC, Gordon-Smith EC. Deficiency of glycosylphosphatidyl inositol-anchored proteins in patients with aplastic anaemia does not affect response to immunosuppressive therapy. Br J Haematol 101: 90-93, 1998
58. Azenishi Y, Ueda E, Machii T, Nishimura J, Hirota T, Shibano M, Nakao S, Kinoshita T, Mizoguchi H, Kitani T. CD59-deficient blood cells and PIG-A gene abnormalities in Japanese patients with aplastic anaemia. Br J Haematol 104: 523-529, 1999
59. Dunn DE, Tanawattanacharoen P, Boccuni P, Nagakura S, Green SW, Kirby MR, Kumar MS, Rosenfeld S, Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. Ann Intern Med 131: 401-408, 1999
60. Wang H, Chuhjo T, Yamazaki H, Shiobara S, Teramura M, Mizoguchi H, Nakao S. Relative increase of granulocytes with a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype in aplastic anaemia patients: the high prevalence at diagnosis. Eur J Haematol 66: 200-205, 2001
61. Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan K, Luzzatto L. Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. Proc Natl Acad Sci USA 96: 5209-5214, 1999

62. Maciejewski JP, Follmann D, Nakamura R, Saunthararajah Y, Rivera CE, Simonis T, Brown KE, Barrett JA, Young NS. Increased frequency of HLA-DR2 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the PNH/aplastic anemia syndrome. Blood 98: 3513-3519, 2001
63. Shichishima T, Okamoto M, Ikeda K, Kaneshige T, Sugiyama H, Terasawa T, Osumi K, Maruyama Y. HLA class II haplotype and quantitation of WT1 RNA in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 100: 22-28, 2002
64. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. Blood 100: 3897-3902, 2002
65. 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
66. Nagakura S, Ishihara S, Dunn DE, Nishimura J, Kawaguchi T, Horikawa K, Hidaka M, Kagimoto T, Eto N, Mitsuya H, Kinoshita T, Young NS, Nakakuma H. Decreased susceptibility of leukemic cells with PIG-A mutation to natural killer cells in vitro. Blood 100: 1031-1037, 2002
67. Hanaoka N, Kawaguchi T, Horikawa K, Nagakura S, Mitsuya H, Nakakuma H. Immunoselection by natural killer cells of *PIGA* mutant cells missing stress-inducible ULBP. Blood 107:1184-1191, 2005
68. Hanaoka N, Nakakuma H, Horikawa K, Nagakura S, Tsuzuki Y, Shimanuki M, Kojima K, Yonemura Y, Kawaguchi T. NKG2D-mediated immunity underlying paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related bone marrow failure syndromes. Br J Haematol 146:538-545, 2009
69. Karadimitris A, Notaro R, Koehne G, Roberts IA, Luzzatto L. PNH cells are as sensitive to T-cell-mediated lysis as their normal counterparts: implications for the pathogenesis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 111: 1158-1163, 2000
70. Brodsky RA, Vala MS, Barber JP, Medof ME, Jones RJ. Resistance to apoptosis caused by PIG-A gene mutations in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Proc Natl Acad Sci USA 94: 8756-8760, 1997
71. Horikawa K, Nakakuma H, Kawaguchi T, Iwamoto N, Nagakura S, Kagimoto T, Takatsuki K. Apoptosis resistance of blood cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome. Blood 90: 2716-2722, 1997
72. Ware RE, Nishimura J, Moody MA, Smith C, Rosse WF, Howard TA. The PIG-A mutation and absence of glycosylphosphatidylinositol-linked proteins do not confer resistance to apoptosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 92: 2541-2550, 1998
73. Yamamoto T, Shichishima T, Shikama Y, Saitoh Y, Ogawa K, Maruyama Y. Granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and normal individuals have the same sensitivity to spontaneous apoptosis. Exp Hematol 30: 187-194, 2002
74. Lyakisheva A, Felda O, Ganser A, Schmidt RE, Schubert J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Differential gene expression of EGR-1 and TAXREB107. Exp Hematol 30: 18-25, 2002
75. Heeney MM, Ormsbee SM, Moody MA, Howard TA, DeCastro CM, Ware RE. Increased expression of anti-apoptosis genes in peripheral blood cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Mol Genet Metab 78: 291-294, 2003
76. Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y, Endo Y, Nishimura J, Kurokawa K, Kuwayama M, Shime H, Machii T, Kanakura Y, Meyers G, Wittwer C, Chen Z, Babcock W, Frei-Lahr D, Parker CJ, Kinoshita T. Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Blood 108:4232-4236, 2006
77. Murakami Y, Inoue N, Shichishima T, Noji H, Nishimura J, Kanakura Y, Kinoshita T. Wnt pathway is upregulated in blood cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 114: 786a, 2009
78. Teramoto H, Malek RL, Behbahani B, Castellone MD, Lee NH, Gutkind JS. Identification of H-Ras, RhoA, Rac1 and Cdc42 responsive genes. Oncogene 22: 2689-2697, 2003
79. Sugimori C, Padron E, Caceres G, Shain K, Sokol L, Zhang L, Tiu R, O'Keefe CL, Afable M, Clemente M, Lee JM, Maciejewski JP, List AF, Epling-Burnette PK, Araten DJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and concurrent JAK2(V617F) mutation. Blood Cancer J 2: e63, 2012
80. Shen W, Clemente MJ, Hosono N, Yoshida K, Przychodzen B, Yoshizato T, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Maciejewski JP, Makishima H. Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Clin Invest 124: 4529-4538, 2014
81. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO, 3rd, Schechter AN, Gladwin MT. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. Nat Med 8: 1383-1389, 2002
82. Cappelini MD. Coagulation in the pathophysiology of hemolytic anemias. Hematology 2007 (Am Soc Hematol Educ Prog Book) 74-78, 2007
83. Kinoshita T, Inoue N. Relationship between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Int J Hematol 75: 117-122, 2002
84. Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A, Nissen C, Speck B. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. Br J Haematol 69: 413-418, 1988

85. de Planque MM, Bacigalupo A, Wursch A, Hows JM, Devergie A, Frickhofen N, Brand A, Nissen C. Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin. Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). Br J Haematol 73: 121-126, 1989
86. Najean Y, Haguenauer O. Long-term (5 to 20 years) Evolution of nongrafted aplastic anemias. The Cooperative Group for the Study of Aplastic and Refractory Anemias. Blood 76: 2222-2228, 1990
87. Nagarajan S, Brodsky RA, Young NS, Medof ME. Genetic defects underlying paroxysmal nocturnal hemoglobinuria that arises out of aplastic anemia. Blood 86: 4656-4661, 1995
88. Nishimura Ji, Hirota T, Kanakura Y, Machii T, Kageyama T, Doi S, Wada H, Masaoka T, Kanayama Y, Fujii H, Inoue N, Kuwayama M, Inoue N, Ohishi K, Kinoshita T. Long-term support of hematopoiesis by a single stem cell clone in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 99: 2748-2751, 2002
89. Iwanaga M, Furukawa K, Amenomori T, Mori H, Nakamura H, Fuchigami K, Kamihira S, Nakakuma H, Tomonaga M. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 102: 465-474, 1998
90. Araten DJ, Swirsky D, Karadimitris A, Notaro R, Nafa K, Bessler M, Thaler HT, Castro-Malaspina H, Childs BH, Boulad F, Weiss M, Anagnostopoulos N, Kutlar A, Savage DG, Maziarz RT, Jhanwar S, Luzzatto L. Cytogenetic and morphological abnormalities in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 115: 360-368, 2001
91. Harris JW, Koscick R, Lazarus HM, Eshleman JR, Medof ME. Leukemia arising out of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Leuk Lymphoma 32: 401-426, 1999
92. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, Brodsky RA, Bessler M, Kanakura Y, Rosse W, Khursigara G, Bedrosian C, Hillmen P. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica 99: 922-929, 2014
93. Hugel B, Socie G, Vu T, Toti F, Gluckman E, Freyssinet JM, Scrobohaci ML. Elevated levels of circulating procoagulant microparticles in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia. Blood 93: 3451-3456, 1999
94. Wiedmer T, Hall SE, Ortel TL, Kane WH, Rosse WF, Sims PJ. Complement-induced vesiculation and exposure of membrane prothrombinase sites in platelets of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 82: 1192-1196, 1993
95. Ronne E, Pappot H, Grondahl-Hansen J, Hoyer-Hansen G, Plesner T, Hansen NE, Dano K. The receptor for urokinase plasminogen activator is present in plasma from healthy donors and elevated in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 89: 576-581, 1995
96. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, Cullen MJ, Richards SJ, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 350: 552-559, 2004
97. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, Schrezenmeier H, Szer J, Brodsky RA, Hill A, Socie G, Bessler M, Rollins SA, Bell L, Rother RP Young NS. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 110:4123-4128, 2007
98. Ham TH, Dingle JH. Studies on destruction of red blood cells. II. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: certain immunological aspects of the hemolytic mechanism with special reference to serum complement. J Clin Invest 18: 657-672, 1939
99. Hartmann RC, Jenkins DE. The "sugar-water" test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 275: 155-157, 1966
100. Rosse WF, Dacie JV. Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells. I. The sensitivity of PNH red cells to lysis by complement and specific antibody. J Clin Invest 45: 736-748, 1966
101. Shichishima T, Terasawa T, Hashimoto C, Ohto H, Uchida T, Maruyama Y. Heterogenous expression of decay accelerating factor and CD59/membrane attack complex inhibition factor on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) erythrocytes. Br J Haematol 78: 545-550, 1991
102. Rosse WF, Hoffman S, Campbell M, Borowitz M, Moore JO, Parker CJ. The erythrocytes in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria of intermediate sensitivity to complement lysis. Br J Haematol 79: 99-107, 1991
103. Tseng JE, Hall SE, Howard TA, Ware RE. Phenotypic and functional analysis of lymphocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 50: 244-253, 1995
104. Nakakuma H, Nagakura S, Iwamoto N, Kawaguchi T, Hidaka M, Horikawa K, Kagimoto T, Shido T, Takatsuki K. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in bone marrow of patients with pancytopenia. Blood 85: 1371-1376, 1995
105. Wang SA, Pozdnyakova O, Jorgensen JL, Medeiros LJ, Stachurski D, Anderson M, Raza A, Woda BA. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes and

related bone marrow diseases, with emphasis on diagnostic pitfalls and caveats. Haematologica 94: 29-37, 2009
106. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, Wittwer CT, Richards SJ; Clinical Cytometry Society. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom 78: 211-230, 2010
107. Sugimori C, Mochizuki K, Qi Z, Sugimori N, Ishiyama K, Kondo Y, Yamazaki H, Takami A, Okumura H, Nakao S. Origin and fate of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. Br J Haematol 147: 102-112, 2009
108. Hu R, Mukhina GL, Piantadosi S, Barber JP, Jones RJ, Brodsky RA. PIG-A mutations in normal hematopoiesis. Blood 105: 3848-3854, 2005
109. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, Yamazaki H, Takami A, Teramura M, Mizoguchi H, Omine M, Nakao S. Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. Blood 107: 1308-1314, 2006
110. Kulagin A, Lisukov I, Ivanova M, Golubovskaya I, Kruchkova I, Bondarenko S, et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study. Br J Haematol 164: 546-554, 2014
111. Tutelman PR, Aubert G, Milner RA, Dalal BI, Schultz KR, Deyell RJ. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype cells and leucocyte subset telomere length in childhood acquired aplastic anaemia. Br J Haematol 164: 717-721, 2014
112. Narita A, Kojima S. Biomarkers for predicting clinical response to immunosuppressive therapy in aplastic anemia. Int J Hematol 104: 153-158, 2016
113. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, Röth A, Szer J, Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL, Maciejewski J, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP, Luzzatto L. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 355: 1233-1243, 2006
114. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, Gaya A, Coyle L, de Castro C, Fu CL, Maciejewski JP, Bessler M, Kroon HA, Rother RP, Hillmen P. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 111: 1840-1847, 2008
115. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, Khursigara G, Fu CL, Omine M, Browne P, Rosse W. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 85: 553-559, 2010
116. Ninomiya H, Obara N, Chiba S, Usuki K, Nishiwaki K, Matsumura I, Shichishima T, Okamoto S, Nishimura JI, Ohyashiki K, Nakao S, Ando K, Kanda Y, Kawaguchi T, Nakakuma H, Harada D, Akiyama H, Kinoshita T, Ozawa K, Omine M, Kanakura Y. Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. Int J Hematol 104: 548-558, 2016
117. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM Jr, Quinn-Senger K, Kelly R, Richards SJ, Bessler M, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 149: 414-425, 2010
118. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, Hillmen P. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. Haematologica 95: 567-573, 2010
119. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, Weitz IC, Armstrong E, Risitano AM, Patriquin CJ, Terriou L, Muus P, Hill A, Turner MP, Schrezenmeier H, Peffault de Latour R. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 373: 1032-1039, 2015
120. Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Urabe A, Shichishima T, Nishimura J, Kanakura Y. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. Int J Hematol 103: 703-712, 2016
121. Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, Ricci P, Alfinito F, Camera A, Gianfaldoni G, Amendola A, Boschetti C, Di Bona E, Fratellanza G, Barbano F, Rodeghiero F, Zanella A, Iori AP, Selleri C, Luzzatto L, Rotoli B. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. Blood 113: 4094-4100, 2009
122. Rondelli T, **Risitano** AM, Peffault de Latour R, Sica M, Peruzzi B, Ricci P, Barcellini W, Iori AP, Boschetti C, Valle V, Frémeaux-Bacchi V, De Angioletti M, Socie G, Luzzatto L, Notaro R. Rondelli T, Risitano AM,

Peffault de Latour R, Sica M, Peruzzi B, Ricci P, Barcellini W, Iori AP, Boschetti C, Valle V, Frémeaux-Bacchi V, De Angioletti M, Socie G, Luzzatto L, Notaro R. Haematologica 99: 262-266, 2014
123. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, Noji H, Kitamura K, Eto T, Takahashi T, Masuko M, Matsumoto T, Wano Y, Shichishima T, Shibayama H, Hase M, Li L, Johnson K, Lazarowski A, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. N Engl J Med 370: 632-639, 2014
124. Rosse WF. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 60: 20-23, 1982
125. Issaragrisil S, Piankijagum A, Tang-naitrisorana Y. Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 25: 77-83, 1987
126. Shichishima T, Saitoh Y, Noji H, Terasawa T, Maruyama Y. In vivo effects of various therapies on complement-sensitive erythrocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Int J Hematol 6: 291-302, 1996
127. Brecher ME, Taswell HF. Paroxysmal nocturnal hemo- globinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. Transfusion 8: 681-685, 1989
128. Sirchia G, Ferrone S, Mercuriali F. Leukocyte antigen-antibody reaction and lysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria erythrocytes. Blood 36: 334-336, 1970
129. Zupanaka B, Uhrynowska M, Konopka L. Transfusion-related acute lung injury due to granulocyte-agglutinating antibody in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Transfusion 39: 944-947, 1999
130. Mengel CE, Kann HE, Jr. O'Malley. Increased hemolysis after intramuscular iron administration in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.Blood 26: 74-81, 1965
131. Rosse WF, Gutterman LA. The effect of iron therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 36: 559-565, 1970
132. Shichishima T, Yoshida M, Yokoyama A , Terasawa T, Uchida T, Kariyone S, Sanpei M. Erythropoiesis of complement-sensitive cells in a PNH patient with iron deficiency anemia during iron therapy. Eur J Haematol 42: 310-311, 1989
133. Alayash AI. Haptoglobin: Old protein with new functions. Clinica Chimica Acta 412: 493-498, 2011
134. Shibasaki T, Matsuda H, Furuya K. Haptoglobin therapy during pregnancy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with renal failure. Int J Gynaecol Obstet 98: 267-268, 2007
135. Hattori K, Hirano T, Oshimi K. Protease inhibitors and haptoglobin for treatment of renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 63: 61-62, 2000
136. Paquette RL, Yoshimura R, Veiseh C, Kunkel L, Gajewski J, Rosen PJ. Clinical characteristics predict response to antithymocyte globulin in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 96: 92-97, 1997
137. van Kamp H, van Imhoff GW, de Wolf JT, Smit JW, Halie MR, Vellenga E. The effect of cyclosporine on haematological parameters in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 89: 79-82, 1995
138. Stoppa AM, Vey N, Sainty D, Arnoulet C, Camerlo J, Cappiello MA, Gastaut JA, Maraninchi D. Correction of aplastic anaemia complicating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: absence of eradication of the PNH clone and dependence of response on cyclosporin A administration. Br J Haematol 93: 42-44, 1996
139. Schubert J, Scholz C, Geissler RG, Ganser A, Schmidt RE. G-CSF and cyclosporin induce an increase of normal cells in hypoplastic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Ann Hematol 74: 225-230, 1997
140. 仲宗根秀樹, 飯島喜美子, 浅野大樹, 中村文彦, 木田理子, 伊豆津宏二, 浦部晶夫, 臼杵憲祐. 発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する抗胸腺細胞グロブリンおよびシクロスポリンによる免疫抑制療法. 臨床血液 49: 498-504, 2008
141. Scheinberg P, Marte M, Nunez O, Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in severe aplastic anemia patients treated with horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine. Haematologica 95: 1075-1080, 2010
142. Tran MH, Fadeyi E, Scheinberg P, Klein HG. Apparent hemolysis following intravenous antithymocyte globulin treatment in a patient with marrow failure and a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone. Transfusion 46: 1244-1247, 2006
143. Ninomiya H, Muraki Y, Shibuya K, Nagasawa T, Abe T. Induction of Fc gamma R-III (CD16) expression on neutrophils affected by paroxysmal nocturnal haemoglobinuria by administration of granulocyte colony-stimulating factor. Br J Haematol 84: 497-503, 1993
144. Fujimi A, Matsunaga T, Kogawa K, Ohnuma T, Takahira N, Abe T, Kitaoka K, Kogawa T, Tanaka I, Morii K, Terui T, Sakamaki S, Kato J, Kura T, Maeda T, Niitsu Y. A patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in whom granulocyte colony-stimulating factor administration resulted in improvement of recurrent enterocolitis and its associated haemolytic attacks. Br J Haematol 11: 858-862, 2002
145. Jégo P, Le Strat A, Girard L, Sébillot M, Grosbois B, Le Blay R, Drénou B. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: efficacy of prolonged treatment with granulocyte colony-stimulating factor. Blood 90: 2841-2843, 1997

146. Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria--present status and future prospects. West J Med 132: 219-228, 1980
147. 藤岡成徳他. 発作性夜間血色素尿症の治療と病態（第 1 報）共通プロトコールによる貧血に治療成績の分析と関連事項の検討. 厚生省特発性造血障害調査研究班昭和 56 年度研究業績報告書. p209, 1982
148. Harrington WJ Sr, Kolodny L, Horstman LL, Jy W, Ahn YS. Danazol for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 54: 149-154, 1997
149. Saso R, Marsh J, Cevreska L, Szer J, Gale RP, Rowlings PA, Passweg JR, Nugent ML, Luzzatto L, Horowitz MM, Gordon-Smith EC. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 104: 392-396, 1999
150. Raiola AM, Van Lint MT, Lamparelli T, Gualandi F, Benvenuto F, Figari O, Mordini N, Berisso G, Bregante S, Frassoni F, Bacigalupo A : Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 85: 59-62, 2000
151. Woodard P, Wang W, Pitts N, Benaim E, Horwitz E, Cunningham J, Bowman L. Successful unrelated donor bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Bone Marrow Transplant 27: 589-592, 2001
152. Suenaga K, Kanda Y, Niiya H, Nakai K, Saito T, Saito A, Ohnishi M, Takeuchi T, Tanosaki R, Makimoto A, Miyawaki S, Ohnishi T, Kanai S, Tobinai K, Takaue Y, Mineishi S. Successful application of nonmyeloablative transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Exp Hematol 29: 639-642, 2001
153. Takahashi Y, McCoy JP Jr, Carvallo C, Rivera C, Igarashi T, Srinivasan R, Young NS, Childs RW. In vitro and in vivo evidence of PNH cell sensitivity to immune attack after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 103: 1383-1390, 2004
154. Szer J, Deeg HJ, Witherspoon RP, Fefer A, Buckner CD, Thomas ED, Storb R. Long-term survival after marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with aplastic anemia. Ann Intern Med 101: 193-195, 1984
155. Antin JH, Ginsburg D, Smith BR, Nathan DG, Orkin SH, Rappeport JM. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: eradication of the PNH clone and documentation of complete lymphohematopoietic engraftment. Blood 66: 1247-1250, 1985
156. Kolb HJ, Holler E, Bender-Gotze C, Walther U, Mittermuller J, Clemm C, Bauchinger M, Gerhartz HH, Brehm G, Ledderose G, et al. Myeloablative conditioning for marrow transplantation in myelodysplastic syndromes and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Bone Marrow Transplant 4: 29-34, 1989
157. Kawahara K, Witherspoon RP, Storb R. Marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 39: 283-288, 1992
158. Bemba M, Guardiola P, Garderet L, Devergie A, Ribaud P, Esperou H, Noguera MH, Gluckman E, Socie G. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 105: 366-368, 1999
159. Tian H, Liu L, Chen J, Xu Y, Jin Z, Miao M, Fu Z, Qiu H, Sun A, Wu D. Haploidentical hematopoietic stem cell transplant in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Leuk Lymph 57: 835-841, 2016
160. Hegenbart U, Niederwieser D, Forman S, Holler E, Leiblein S, Johnston L, Ponisch W, Epner E, Witherspoon R, Blume K, Storb R. Hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors after minimal conditioning as a curative treatment modality for severe paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Biol Blood Marrow Transplant 11: 689-697, 2003
161. Pantin J, Tian X, Geller N, Ramos C, Cook L, Cho E, Scheinberg P, Vasu S, Khuu H, Stroncek D, Barrett J, Young NS, Donohue T, Childs RW. Long-term outcome of fludarabine-based reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for debilitating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Biol Blood Marrow Transplant 20: 1435-1439, 2014
162. Matos-Fernandez NA, Abou Mourad YR, Caceres W, Kharfan-Dabaja MA. Current status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Biol Blood Marrow Transplant 15: 656-661, 2009
163. Göker H, Uz B, Büyüka"ık Y, Aksu S, Haznedaro#lu $, Sayınalp N, Karacan Y, Tekin F, Özcebe O$. Eculizumab before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Turk J Haematol 28: 223-227, 2011
164. Oshiro H, Goi K, Akahane K, Inukai T, Sugita K. Effective eculizumab therapy followed by BMT in a boy with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Pediatr Int 57: e27-e29, 2015
165. McMullin MF, Hillmen P, Jackson J, Ganly P, Luzzatto L. Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. J Intern Med 235: 85-89, 1994
166. Hauser AC, Brichta A, Pabinger-Fasching I, Jager U. Fibrinolytic therapy with rt-PA in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and Budd-Chiari syndrome. Ann Hematol 82: 299-302, 2003
167. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Blood 102: 3587-3591, 2003
168. Audebert HJ, Planck J, Eisenburg M, Schrezenmeier H, Haberl RL. Cerebral ischemic infarction in

paroxysmal nocturnal hemoglobinuria report of 2 cases and updated review of 7 previously published patients. J Neurol 252:1379-1386, 2005
169. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. Br J Haematol 126: 133-138, 2004

PNH 周術期管理の参照ガイド

日本 PNH 研究会　手術検討部会

【責任者】
金倉　譲　　大阪大学大学院医学系研究科　血液・腫瘍内科学

【メンバー】
後藤 明彦　　順天堂大学医学部　血液内科
福島　健太郎　　大阪大学大学院医学系研究科　血液・腫瘍内科学
植田　康敬　　大阪大学大学院医学系研究科　血液・腫瘍内科学
二宮　治彦　　筑波大学医学部　血液内科
西村　純一　　大阪大学大学院医学系研究科　血液・腫瘍内科学

【ガイドライン策定の目的】

支持療法の進歩によって PNH の予後は改善してきており、患者は長い罹患期間のうちに様々なライフイベントに遭遇する可能性がある。その中には PNH と関連あるいは無関係に発症した疾患や事故に対する外科手術も想定される。しかし PNH 患者において外科手術は、強い補体活性化を引き起こし、急性溶血発作の重大なリスクの一つである[1]。また、術後感染症も溶血増悪因子のみならず、骨髄不全を内包する PNH 患者にとっては重症化の危険性をはらんでいる[2]。したがって、PNH 患者の周術期におけるリスクを明らかにし、予防策をはかることは、合併症の発症を軽減し、手術を安全に行う上において重要である。

【周術期の補体系活性化と PNH 急性溶血発作のリスク管理】

一般に、麻酔を伴う手術により様々な補体系が活性化する[3, 4]。この補体活性化には、炎症メディエーターを介した外科手技に対する生理的ストレスの関与[5]と供に、麻酔に伴う低酸素血症、低潅流、高二酸化炭素血症などのアシドーシスから補体第 2 経路を誘導するファクターなどが関与することが想定されている[6]。術後感染症の合併も、補体系の過剰活性化による急性溶血増悪を引き起こす。

PNH 患者における麻酔に関して従来行われてきた急性溶血予防策を表 1 に示す。

溶血予防策	目的
赤血球輸血	正常赤血球増加によるPNHクローン希釈
輸液	循環不全防止、血清粘度低下、尿量確保
デキストラン	P因子捕捉によるC3活性化抑制
ステロイド	赤血球膜安定化、補体活性化抑制
吸入麻酔薬,プロポフォール	補体活性化を来しにくい麻酔薬
抗菌薬投与,G-CSF	術後感染予防

表 1 PNH 患者の周術期管理におけるオプション

術前の赤血球輸血は PNH 赤血球を希釈してクローンサイズを減らすことで、溶血発作の軽減が期待される[5)]。従来、洗浄赤血球輸血が手術時や緊急時の PNH 患者の貧血に対して推奨されていたが、白血球除去赤血球濃厚液であれば十分であることが示され[1]、日本赤十字社から供給される濃厚赤血球は供血者の血漿や白血球はほとんど除去されているので問題ない。

麻酔薬としては、アナフィラキシーや補体活性化を起こしにくい吸入麻酔薬（セボフルラ

ン[7]など)やプロポフォール[8]の使用が推奨されている[9]。笑気の長時間(12 時間～24 時間)使用は骨髄抑制を生じる可能性があり、骨髄不全を内包する PNH 患者においては注意が必要である[10]。赤血球膜安定化のために麻酔前後のステロイド投与が行われる場合もある[6]。手術前後の十分な輸液負荷は循環不全によるアシドーシスの予防、血清粘度低下による血栓傾向軽減、尿量確保による溶血関連腎障害の軽減が期待される[11]。Properdin（P 因子）は補体複合体 C3bBb に結合して安定化させる因子であるが、デキストランは P 因子に結合することでフリーの P 因子を減少させ、C3 の活性化が抑制され溶血を抑制するとされ、投与されているケースもある[12, 13]。しかし、デキストラン自体がアナフィラキシー反応を起こしやすいため避けるべきという意見もある[14]。術後感染症の対策としては、感染徴候の慎重なモニタリングと感染発症時の速やかな、原因菌特定のための各種培養検査と広域抗菌薬投与が重要である。特に骨髄不全の合併による好中球減少例では予防的抗菌薬投与や腸管殺菌、および感染合併時の G-CSF 併用も考慮すべきである。

【周術期における静脈血栓症リスクとその管理】

PNH においては血栓症、特に静脈血栓症のリスクが高いことが知られている。血栓症の発症機序についてはまだ十分に解明されてないが、血管内溶血で発生する遊離 Hb が直接あるいは NO 吸着作用を介して血栓形成の引き金になると考えられており、 また、CD59 欠損による血小板活性化、線溶系の障害などとの関係性も示唆されている[15]。

肺血栓塞栓症と深部静脈血栓症、特に肺血栓塞栓症は適切な対応が行われないと死亡率の高い重篤な周術期合併症である。日本における予後調査では特に、整形外科領域、産婦人科領域、消化器外科領域といった腹部、骨盤、下肢に対する手術に伴うものが多い[16]。我が国では「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009 年改訂版)」が日本循環器学会をはじめ複数の学会が関与して発表されている[17]。このガイドラインでは PNH は後天性血栓素因として肺血栓塞栓症の危険因子とされており、各種手術におけるリスクランクが通常より一つ上がる可能性がある。適応すべきか個々の症例について判断が必要であるので、同ガイドラインを参照し、リスクを検討すべきである。特に「大手術」（厳密な定義はないが、同ガイドラインではすべての腹部手術と、その他の 45 分以上要する手術を基本とするとしている）における静脈血栓塞栓症のリスクは「血栓性素因のある大手術」として「最高リスク」にランクされる可能性があることに留意すべきである。

同ガイドラインではそれぞれのリスクに応じた予防法として、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法などの理学的予防法と抗凝固療法の単独あるいはコンピネーションをそれぞれのリスクに応じた予防法として推奨している。具体的には同ガイドラインを参照いただきたい。欧米のレビューではエクリズマブ投与の有無に関わらず低分子ヘパリンの使用を勧めている[1]。ただし、我が国では欧米に比べて血栓症の頻度が低いことや抗凝固療法による出血の合併症の頻度が必ずしも明らかではないため、抗凝固療法をすべての PNH 患者の手

術に際して併用すべきか明らかではない。

【PNH の周術期管理とエクリズマブ】

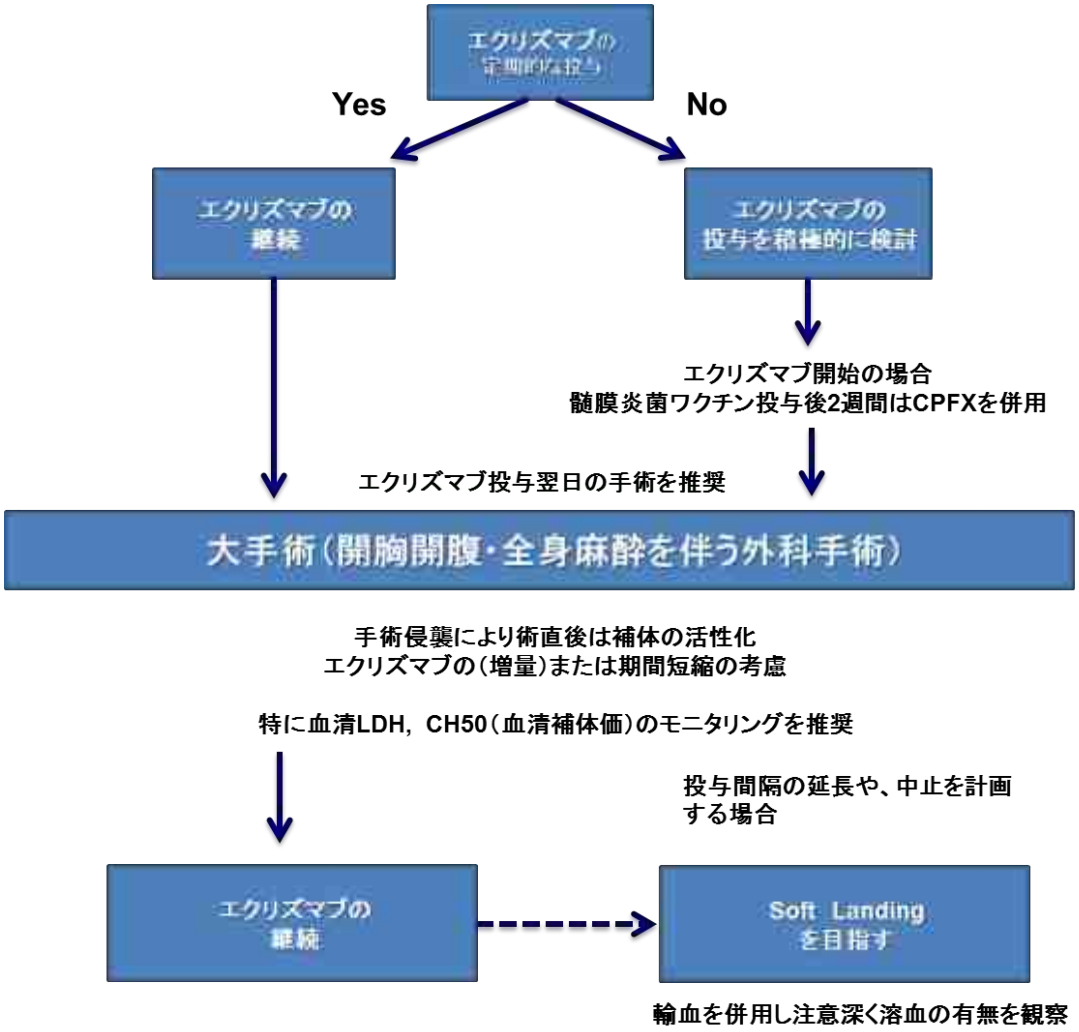
補体 C5 に対するヒト化モノクローナル抗体エクリズマブは、終末補体活性の抑制により PNH 患者の溶血を劇的に改善し、長期投与患者での生命予後は健常者とほぼ同等となり、血栓症のリスクも著減すること [18] から、周術期における有用性が期待される。まだエクリズマブ導入患者における手術の報告例は少なく、有用性や安全性の評価は限られてはいるが、従来リスクが高く施行困難とされる手術もエクリズマブ投与下では可能であることが示唆されてきている。

Budd-Chiari 症候群は肝静脈閉塞によって生じる稀な疾患だが、PNH 患者での報告は少なくない。肝不全を来した場合、一般的には肝移植の適応となるが、PNH 患者では肝移植を行っても再び血栓塞栓症による肝不全が容易に生じるため、肝移植は従来禁忌とされていた。しかし Singer らはエクリズマブ投与下で、Budd-Chiari 症候群による肝不全に対し肝移植を施行し、術後合併症なく肝機能が回復した症例を報告した [19]。また慢性溶血の結果、PNH 患者では胆石の合併も多く、胆嚢炎による溶血発作もしばしばみられ、手術適応となることがあるが、エクリズマブ導入患者で通常の周術期管理で胆嚢切除を行えた症例が報告されている [20, 21]。大動脈弁置換術の報告 [22] や整形外科領域・下肢という静脈血栓症高リスク手術の報告 [23] もある。

術前のエクリズマブ投与と手術のタイミングに関しては、既にエクリズマブを導入している患者については 900mg の維持量を手術前日に投与し、合併症なく手術がなされている症例が複数報告されている [21-23]。エクリズマブ非導入の患者でエクリズマブを導入して手術を行った報告は既導入患者の手術例よりさらに少ないが、600mg/週の通常の導入スケジュールの 2 回目の投与翌日に胃がんに対する胃亜全摘術を行った症例が報告されている [24]。文献 19 の症例は 3 回の全身麻酔を要する手術が行われているが、1 回は投与翌日に手術が行われたが、2 回はエクリズマブ投与 1 週間後に行われている。いずれも術前の CH50 と LDH が十分抑制されており、通常の周術期管理（ただし、術前からワルファリンが投与されていたためヘパリン置換を行っている）で術後 breakthrough hemolysis や血栓症の合併はなかった。これは、エクリズマブを導入していることおよび CH50 や LDH のモニタリングでその効果が十分であることを確認できていることが安全な周術期管理のために重要であることを示唆している。

【PNH の周術期管理における基本方針】

PNH 患者に手術が行われる場合のエクリズマブを中心とした周術期管理のフローチャートを図に示す。



エクリズマブを導入済みの PNH 患者に対しては、その継続が基本的に重要である。可能であれば血中濃度が高く、エクリズマブの効果が手術の侵襲による補体活性化や血栓症リスクを凌駕することが期待される投与翌日に手術を設定することが推奨される。血栓症の既往などで抗凝固薬が導入されている場合はヘパリン置換を行う。術後は CH50 や LDH などを注意深くモニタリングし、breakthrough の顕性化などの状況によってはエクリズマブの投与期間の短縮などを考慮するが、エクリズマブの増量や投与期間短縮の保険適用は現在認められていない。

エクリズマブ未導入の患者に関しては、特に「大手術」に対しては積極的にエクリズマブを導入してから手術に臨むことが薦められる。髄膜炎菌ワクチン接種後 2 週間は抗菌剤を併用する。患者の同意が得られない場合はエクリズマブ以外の周術期管理（表 1）を可能な限り併用するとともに、リスクに応じた抗凝固療法を含めた血栓塞栓症の予防を行い、術

後はbreakthrough hemolysisを注意深くモニタリングする。クローンサイズが小さい軽症、中等症の PNH では短期的なエクリズマブの投与を考慮しても良いかもしれない。手術のためにエクリズマブを導入した患者の場合も基本は術後も継続投与とすべきだが、やむをえず中止する場合は breakthrough hemolysis を注意深くモニタリングしながら、また必要に応じて輸血を併用するなどしてソフトランディングを目指す。

参考文献

1. Roth A, Duhrsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. Eur J Haematol. 2011; **87**(6): 473-9.

2. 村川 力彦, 山本 和幸, 芦立 嘉智, 村上 慶洋, 北上 英彦. 腹腔鏡下虫垂切除術後に DIC を発症した発作性夜間血色素尿症の 1 例. 日本腹部救急医学会雑誌. 2007; **27**(5): 785-7.

3. Schutte M, DiCamelli R, Murphy P, Sadove M, Gewurz H. Effects of anesthesia, surgery and inflammation upon host defense mechanisms. I. Effects upon the complement system. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1975; **48**(5): 706-20.

4. Lewis RE, Jr., Cruse JM, Richey JV. Effects of anesthesia and operation on the classical pathway of complement activation. Clin Immunol Immunopathol. 1982; **23**(3): 666-71.

5. Naito Y, Nakajima M, Inoue H, Tsuchiya K. Successful CABG in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Eur J Cardiothorac Surg. 2004; **25**(3): 468-70.

6. Kathirvel S, Prakash A, Lokesh BN, Sujatha P. The anesthetic management of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Anesth Analg. 2000; **91**(4): 1029-31, table of contents.

7. Nader ND, Karamanoukian HL, Reedy RL, Salehpour F, Knight PR. Inclusion of sevoflurane in cardioplegia reduces neutrophil activity during cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2006; **20**(1): 57-62.

8. Doenicke A, Lorenz W, Stanworth D, Duka T, Glen JB. Effects of propofol ('Diprivan') on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. Postgrad Med J. 1985; **61 Suppl 3**: 15-20.

9. 羽野 公隆. 発作性夜間血色素尿症の患者の緊急開腹術の 1 症例. 麻酔. 2012; **61**(7): 761-4.

10. O'Sullivan H, Jennings F, Ward K, McCann S, Scott JM, Weir DG. Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide

anesthesia. Anesthesiology. 1981; **55**(6): 645-9.

11. Ogin GA. Cholecystectomy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: anesthetic implications and management in the perioperative period. Anesthesiology. 1990; **72**(4): 761-4.

12. Braren V, Jenkins DE, Jr., Phythyon JM, Hartmann RC, Clark DA. Perioperative management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Surg Gynecol Obstet. 1981; **153**(4): 515-20.

13. Gardner FH, Laforet MT. The use of clinical dextran in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Lab Clin Med. 1960; **55**: 946-58.

14. Taylor MB, Whitwam JG, Worsley A. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Peri-operative management of a patient with Budd-Chiari syndrome. Anaesthesia. 1987; **42**(6): 639-42.

15. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013; **121**(25): 4985-96; quiz 5105.

16. Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, Sakuma M, Okada O, Nakanishi N, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. Clin Cardiol. 2001; **24**(2): 132-8.

17. 2008 年度合同研究班報告. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009 年改訂版）. 2009 [cited; Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf

18. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood. 2011; **117**(25): 6786-92.

19. Singer AL, Locke JE, Stewart ZA, Lonze BE, Hamilton JP, Scudiere JR, et al. Successful liver transplantation for Budd-Chiari syndrome in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with the anti-complement antibody eculizumab. Liver Transpl. 2009; **15**(5): 540-3.

20. Kawano H, Minagawa K, Wakahashi K, Kawano Y, Sada A, Matsui T, et al. Successful management of obstructive jaundice due to gallstones with eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Intern Med. 2012; **51**(18): 2613-6.

21. Ando K, Gotoh A, Yoshizawa S, Gotoh M, Iwabuchi T, Ito Y, et al. Successful cholecystectomy in a patient with aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during eculizumab treatment. Ann Hematol. 2012; **91**(12): 1987-8.

22. van Bijnen ST, Vermeer H, Mourisse JM, de Witte T, van Swieten HA, Muus P. Cardiopulmonary bypass in a patient with classic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

during treatment with eculizumab. Eur J Haematol. 2011; **87**(4): 376-8.
23. 筒井 深雪, 後藤 明彦, 安田 肇, 小野 英里子, 田中 勝, 小松 則夫. Eculizumab 導入後に全身麻酔下での整形外科手術を安全に施行できた発作性夜間ヘモグロビン尿症. 臨床血液. 2015; **56**(4): 423-7.
24. Kurita N, Obara N, Fukuda K, Nishikii H, Sato S, Inagawa S, et al. Perisurgical induction of eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: its inhibition of surgery-triggered hemolysis and the consequence of subsequent discontinuation. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013; **24**(6): 658-62.

自己免疫性溶血性貧血　診療の参照ガイド（平成 28 年度改訂版）

改訂版作成のためのワーキンググループ

（責任者）

金倉　譲　　大阪大学　血液腫瘍内科

（メンバー）

亀崎豊実　　自治医科大学　地域医療学センター

梶井英治　　自治医科大学　地域医療学センター

川本晋一郎　神戸大学　腫瘍血液内科

北尾章人　　神戸大学　腫瘍血液内科

萩原浩平　　St Jude Children's Research Hospital, Computational Biology

鈴木隆浩　　北里大学　血液内科

唐沢正光　　公立碓氷病院　内科

小峰光博　　昭和大学藤が丘病院　内科

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業

特発性造血障害に関する調査研究

研究代表者　荒井俊也

平成 29 年（2017 年）3 月

目次

1. 緒言
1）はじめに
2）作成法
2. 定義・疾患概念
3. 診断基準と病型分類
1）診断基準の適用の実際
(1) 病型分類
(2) Coombs 試験（抗グロブリン試験）
(3) 混合式の病型
(4) 健常者の Coombs 試験陽性
(5) 続発性 AIHA
2）重症度分類
4. 疫学
5. 病因
6. 病態発生
1）温式抗体による溶血
2）冷式抗体による溶血
(1) 寒冷凝集素
(2) Donath-Landsteiner 抗体(二相性溶血素)
3）赤血球抗原
4）赤血球結合抗体量と Coombs 陰性 AIHA
7. 臨床像
1）症状と所見
(1) 温式 AIHA
(2) 寒冷凝集素症
(3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症
8. 検査所見
1）血液所見
2）骨髄所見
3）血液生化学所見
4）鉄・赤血球動態
5）免疫血清学所見
6）免疫性溶血性貧血の診断フローチャート
9. 治療
1）治療計画の概要
2）温式抗体による AIHA の治療
(1) 副腎皮質ステロイド薬単独による治療
a. 初期治療（寛解導入療法）
b. 維持療法
c. 輸血
(2) ステロイド不応・不耐時の 2 次治療
a. 摘脾術
b. ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）
c. 免疫抑制薬
(3) その他の不応・再発例への対応
(4) 高度不応例に対する治療
3）冷式抗体による AIHA の治療
(1) CAD の一般的な治療
(2) 慢性寒冷凝集素症の治療
a. リツキシマブ単独療法
b. リツキシマブ＋フルダラビン併用療法
(3) PCH の治療
10. 臨床経過
1）温式 AIHA
(1) 小児例の臨床経過
(2) 成人例の臨床経過
2）寒冷凝集素症
3）発作性寒冷ヘモグロビン尿症
4）温式 AIHA での Coombs 試験の陰性化
11. 長期予後と自然歴
12. 今後の課題と将来展望
参考文献

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，小澤敬也，黒川峰夫，荒井俊也を班長として調査研究が継続され，40 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り，抗体療法などの新しい治療法も報告されているが，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ってよい．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うる，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二次・三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持つ．

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，60 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など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（表 1）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など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．治療薬としてあげられるもので，現状では保険適用とされないものも多い．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いくことが期待される．

表 1. 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いま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かかわり，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起こす能力を持つ抗体である．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，好発年齢など様々な観点からみて異なる特徴を持つ病態を包含する．

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 2 と表 3 に示す 6)．

表 2.　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 3.　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 22 年度一部改訂）

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 Coombs 試験が陽性である.
３．　同種免疫性溶血性貧血（不適合輸血、新生児溶血性疾患）および薬剤起因性免疫性溶血性貧血を除外する.
４．　１．〜３．によって診断するが,さらに抗赤血球自己抗体の反応至適温度によって,温式(37℃)の 1)と,冷式(4℃)の 2)および 3)に区分する.
　1）温式自己免疫性溶血性貧血

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

2) 寒冷凝集素症

血清中に寒冷凝集素価の上昇があり,寒冷曝露による溶血の悪化や慢性溶血がみられる．直接 Coombs 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 Coombs 試験が陰性のことがある（Coombs 陰性 AIHA）．この場合、患者赤血球結合 IgG の定量が診断に有用である．

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 Coombs 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見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いため，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．

⑴ 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 AIHA 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 1，2，3，7)．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．

広義の AIHA 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，臨床上は意義がある．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なかの組み合わせとして理解できる．AIHA が先行し，経過とともにほか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持つのか偶発に過ぎないのか，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．薬剤誘発性のなか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（「⑸ 続発性 AIHA：j．薬剤」を参照のこと）．

⑵ Coombs 試験（抗グロブリン試験）

広義の AIHA 診断には，広スペクトル抗血清（一般的に抗ヒト IgG 血清と抗ヒト補体モノクローナル抗体の混合）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 Donath-Landsteiner 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）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免疫成分を判定する．

検出される 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)．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．特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，後述のアルブミン法による反応温度域(温度作動域 thermal amplitude)の検討も有用である．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．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．現在市販されている広スペクトル抗血清は IgA，IgM の検出には不適であり陰性を示すことがある．

温式 AIHA 症例の過半数では間接 Coombs 試験も陽性を示す．直接 Coombs 試験は陰性で，間接 Coombs 試験のみが陽性の場合は，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．

⑶ 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℃が至適だが 37℃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定義したところ，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した．Kajii らの報告では 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であった 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っていた．また、37℃で洗浄した赤血球での直接 Coombs 試験が陽性であり，寒冷凝集素価が 30℃以上でも検出される場合のみを混合式 AIHA の診断基準として厳密に適応すると 0.1%以下の頻度であったとの報告もある 11)．寒冷凝集素と温式自己抗体の病態への関与の割合で治療効果が異なるとも考えられる．上記の Coombs 陰性 AIHA と寒冷凝集素症の合併も広義の混合式 AIHA といえる．

⑷ 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 12)，欧州で 1/13,000～14,000 人 13)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，ほか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 13)．

⑸ 続発性 AIHA

a．全身性エリテマトーデス（SLE）

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 のみのことは少ない．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(CLL)の 14%程度で Coombs 試験の陽性化が認められ、5～10%に AIHA が合併する．Coombs 試験陽性は AIHA の合併の有無に関係なく Stage A の CLL の予後不良因子であるとの報告がある 14)．悪性リンパ腫ではずっと低く，非 Hodgkin リンパ腫では 9/515 例（1.7%）に 15)，Hodgkin リンパ腫ではさらに低く 0.2%程度に合併する 16)．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 17)．

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．

e．胸腺腫・赤芽球癆

胸腺腫を伴う PRCA に合併した AIHA 例で赤血球自己抗体，CFUe，BFUe を抑制する IgG 抗体と抑制 T リンパ球が同時に認められる例がある 18)．

f．骨髄異形成症候群

MDS では直接 Coombs 試験陽性が 8.1%に，ほかの自己抗体が 22.3%で陽性という 19)．グロブリン種は IgG±補体，補体などである．

g．卵巣腫瘍

特発性 AIHA と似た病像を呈する．腫瘍は奇形腫（特に類皮腫）が多く，嚢腫や腺癌のこともある 20)．ステロイド薬や摘脾に抵抗性で，腫瘍摘出によって治癒する点が特徴的である．自己抗体の出現機序は不明である．嚢腫液に抗体活性がみられることもある．卵巣

以外の嚢胞性疾患での報告もある.

h. 妊娠に伴う AIHA

妊娠後に発症し後期から産褥期に悪化しやすい. AIHA が妊娠に先行する場合も妊娠で悪化することが多い. 分娩や中絶によって軽快または消退する 21). 合併頻度は 5 万人に 1 人と推定される. 新生児の多くで母体血中の抗体による新生児溶血性貧血が一過性にみられる. Coombs 陰性 AIHA の形をとることも知られ, 引き続く妊娠時に反復することもある. ステロイド薬は有効である.

i. 骨髄移植・腎移植

移植片中のリンパ球または宿主のリンパ球が抗体を産生して Coombs 陽性の溶血亢進を起こすことがある. 腎などの臓器移植でも, A 型ないし B 型の患者に O 型ドナーの腎移植では抗 A, 抗 B の IgG 抗体が産生され, 温式 AIHA 様の病態が出現することがある. 多くは一過性だが, 重症となることもある 22).

j. 薬剤

1970 年代にはαメチルドーパによるものが最も頻度が高かったが,現在では国外の成績によるとセファロスポリン系が 40%から 70%を占めている 23, 24). かつては外科手術などの際に予防的に頻用されていたセフォテタンの頻度が極めて高かった. しかし, 最近よく使われているセフトリアキソンやペニシリン系ではピペラシリンやそのβラクタム阻害薬との合剤であるタゾバクタムの頻度も高いので注意を有する 23, 24). 日本においてはプロトンポンプ阻害薬やヒスタミン H2 受容体拮抗薬などの頻度が比較的高いことが報告されている 25)【Ⅲ】.

薬剤性 AIHA の発症に至る機序は大きく次の 2 つに分けられる.

① 薬剤に対する抗体ができる機序：この群の 1 つ目は赤血球膜の蛋白質と共有結合した薬剤に対して抗体（主に IgG 抗体）が産生されるもので, 従来からのハプテン型に対応する. 広く認められているメカニズムで, 原因薬剤としてペニシリンが代表的である. 2 つ目は 1970 年代にいわゆる免疫複合体型と提唱されたメカニズムで, 現在まで統一の見解には至っていない. 共有結合以外の作用で赤血球膜にゆるく結合した薬剤に対して抗体が産生される機構や薬剤が赤血球の表面を修飾した結果, 免疫グロブリン, 補体, その他の血漿蛋白が非特異的に吸着し溶血に至る機構が想定されている 23). 以上のいずれのタイプも通常, 直接 Coombs 試験が陽性となり解離試験は陰性となる.

② 薬剤の関与なしに抗原・抗体反応が起こる機序：薬剤に対する抗体ではなく, 赤血球に対する自己抗体が薬剤によって誘発されるメカニズムで, 以前はαメチルドーパがその代表であった. 現在では慢性リンパ性白血病に対するフルダラビンの治療中に AIHA が誘発されるとの多くの報告がある 26, 27). このタイプは想定される薬剤の中止により溶血が改善すること以外には, 特発性の AIHA との鑑別が難しい.

k. 輸血

輸血後に同種抗体だけでなく自己抗体も産生されることが近年報告され, 輸血は AIHA のリスクであるとの主張もある 28). 抗 Rh 血液型同種抗体や抗 S 血液型同種抗体と抗赤血球自己抗体産生との相関が報告されている 29).

2) 重症度分類

平成 10 年度にはじめて設定されたものを, 平成 16 年度に修正した（表 4). これは温式特発性 AIHA を対象としている. 重症度を規定する要因として, 病態の活動度と遷延性, 治療の必要性, 治療反応性, 患者 QOL, 生命予後などを総合し, 実用的な観点から設定さ

れている．また，これは治療による臨床状態の変化を比較する際にも利用できる．しかし，基準の妥当性を前方視的に検証した成績はまだない．ここでいう薬物療法は，副腎皮質ステロイド薬および各種の免疫抑制薬による治療を指している．

表３．自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の重症度分類　　厚生労働省　特発性造血障害に関する調査研究班（平成 16 年度修正）

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

注　　温式自己免疫性溶血性貧血を対象としている．副腎皮質ステロイド薬に対する反応性が予後を規定することから，治療反応性を考慮した．平成 27 年に新たに難病に指定され，Stage3 以上が対象とされている 29.5)．ただし，薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外であり，ヘモグロビン濃度 7 g/dl 未満でも薬物療法の必要がない場合は、stage 2 と判断する．また，当該重症度基準は温式 AIHA のものであるが，冷式 AIHA については暫定的に当該重症度基準を使用する．ただしこの場合は最重症と診断しない．

4. 疫　学

AIHA（広義）は比較的稀な疾患である．研究班の昭和 49（1974）年度調査では 30)，溶血性貧血全病型の推定患者数は 100 万対 12～44 人で，その約半数が後天性溶血性貧血であり，AIHA は全体の約 1/3 を占め，さらにその大多数が温式 AIHA であった．すなわち，AIHA（広義）の推定患者数は 100 万対 3～10 人，年間発症率は 100 万対 1～5 人とされる．また，平成 10（1998）年度の調査では，推計受療患者数は，溶血性貧血全体で 2,600 人（95%信頼区間 2,300～2,900 人）であり，うち AIHA は 1,500 人（1,300～1,700 人），PNH は 430 人（380～490 人）であった．病型別比率は図 1 に示すとおりで，温式 AIHA が 47.1%を占め，寒冷凝集素症 4.0%，発作性寒冷ヘモグロビン尿症 1.0%であった 31)．欧米での年間発生頻度は数万対 1 とされるので，日本のそれは数分の 1 程度と考えられる．温式 AIHA の特発性/続発性は，日本の集計では 3～5/1 とされるが 32，33)，おそらく両者の頻度差はさほど大きくなくほぼ同数に近いと考えられる．欧米でも特発性がやや多い．特発性温式 AIHA は，小児期のピークを除いて二峰性に分布し，若年層（10～30 歳で女性が優位）と老年層（50 歳以後に増加し 70 歳代がピークで性差はない）に多くみられる 33)．全体での男/女は 1/2～3 で女性にやや多い（図 2)．

一方，平成 10 年度調査では，特発性と続発性を含め，男/女は 1/1.6 で，年齢分布は 50 歳代をピークとするゆるやかな単峰性で，20～50 歳代までは女性が優位である 31)．

寒冷凝集素症のうち慢性特発性は 40 歳以後にほぼ限られ男に目立つが 34)，続発性は小児ないし若年成人に多い 36)．

発作性寒冷ヘモグロビン尿症は，現在そのほとんどは小児期に限ってみられる 35)．

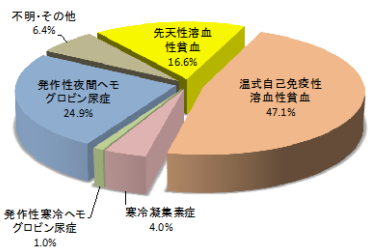


図 1　溶血性貧血患者の病型比率－平成 10 年度疫学調査による(31)

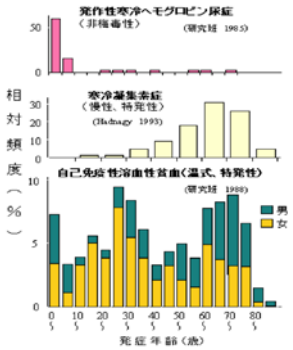


図 2　AIHA3 病型の発症年齢分布（33, 34, 36）

5. 病　因

自己免疫現象の成立には，個体の免疫応答系の失調と抗原刺激側の要因が考えられるが，それぞれの詳細はなお不明である．臨床的な観察からみても，病因・病態の成立機序は単純な一元論には集約できず，複数の要因が関与すると考えられる 2)．自己抗体の出現を説明するための考え方を Dacie は次のように整理している 2)．①免疫応答機構は正常だが患者赤血球の抗原が変化して，異物ないし非自己と認識される．②赤血球抗原に変化はないが，侵入微生物に対して産生された抗体が正常赤血球抗原と交差反応する．③赤血球抗原に変化はないが，免疫系に内在する異常のために免疫的寛容が破綻する．④既に自己抗体産生を決定づけられている細胞が単または多クローン性に増殖または活性化され，自己抗体が産生される．自己反応性 B リンパ球の存在が証明される一方，腫瘍化した B 細胞に由来する抗体も報告されている．Fas-Fas-L 系の遺伝子異常によってもたらされる免疫系の異常が自己免疫性血液疾患の成立をもたらすことが明らかにされている 37)．AIHA 患者において，AIHA の主要自己抗原である Rh ペプチド断片に反応する活性化ヘルパーT 細胞の存在が確認されており，Th1 優位な病態に加え，CD4＋CD25＋制御性 T 細胞（Tr）が末梢性免疫寛容の維持に重要であることが示されている．ヒトの AIHA において自己抗原特異的 Tr が単離されている 38)．モデルマウスにおいて，Tr 反応性の自己抗原ペプチドや Tr による AIHA 発症抑制も可能であったことから，病因の解明のみならず，疾患特異的治療として期待される 39)．炎症性サイトカイン IL-17 や B 細胞活性化因子 BAFF の AIHA 発症・進展への関与も報告されている 40,41,41.5)．それでも現状では，AIHA における自己免疫現象の成立は免疫応答系と遺伝的素因，環境要因が複雑に絡み合って生じる多因子性の過程であると理解しておくのが妥当と考えられる．そのなかで，感染，免疫不全，免疫系の失調，ホルモン環境，薬剤，腫瘍などが病態の成立と持続に関与すると考えられる．

6. 病態発生

1）温式抗体による溶血

温式 AIHA の自己抗体は原則として IgG クラスで，多クローン性を示す 42)．IgG 抗体を結合した赤血球は貪食細胞の IgG Fc レセプターによって識別され，貪食を受けて崩壊する（血管外溶血）．貪食による溶血に関与する要因として，Ig のクラス・サブクラス，結合抗体量，抗体の avidity，抗原の分布密度，作用温度域，補体活性化，組織中の遊離 IgG 濃度，貪食細胞活性，網内系臓器の血流量などがある．貪食細胞の IgG レセプターは IgG1 と IgG3 に対するもので，IgG2，IgG4 には活性を示さない．貪食細胞は補体第 3 成分（C3b）に対するレセプターも持つ．IgG の補体活性化能は IgG3 が最も強く，次いで IgG1 で，IgG2 はわずか，IgG4 はこれを欠く．赤血球表面で補体が活性化されると C3b が沈着し，IgG と協調して貪食が著しく促進される．抗体が IgG2 や IgG4 のみであれば，直接 Coombs 試験が強陽性であっても有意な溶血をきたさないことがある 43)．

IgG のみが検出される温式 AIHA の約 70%は Rh 特異性を持つとされている．抗体が Rh 抗原に対するものであると，Rh 抗原の分布が疎であるため隣り合う IgG 抗体の距離が大きく補体の活性化は起きにくいが，バンド 3 に対する抗体で補体活性化が起きやすい．これに対し，IgM 抗体では，1 分子でも補体の活性化が起こる．溶血が激しく血管内溶血も伴う例では，単球やキラーリンパ球（K 細胞）による抗体依存性細胞傷害（ADCC）機序も関与すると考えられる 3)．

2）冷式抗体による溶血

冷式抗体による溶血では補体系が活性化され，C3b 受容体を持つ網内系細胞（主に肝臓の Kupffer 細胞）によって貪食破壊される血

管外溶血や，補体系が最終段階まで活性化されて膜侵襲複合体が形成されて膜が破壊される血管内溶血の双方をきたす．寒冷凝集素症による溶血は主に前者の機序によるとされる．血管内溶血発作時にはヘモグロビン尿とともに急性腎不全が起こりうる．冷式抗体では作用温度域が重要で，体温近くの条件で活性を示さなければ臨床的には無害性であり，30℃で活性を示せば力価が低くても臨床症状をきたしうる．補体の活性化は身体の一部が寒冷に曝露され，血液の冷却によって冷式抗体が多量に赤血球に結合し，次いで再加温される状況下で起こる．

⑴　寒冷凝集素

寒冷凝集素は，ほとんどが IgM で，Ii 血液型特異性を示す．寒冷凝集素は健常者血清中にも低濃度ながら存在するが，体温条件では活性を示さず無害である．IgM 抗体は低温条件でも C1q を結合し，再加温で IgM は赤血球から遊離するが，古典経路による補体の活性化が続く．C4b や C3b，C3d は赤血球から遊離しないため，これらに対する特異的直接 Coombs 試験は陽性を示す．

臨床症状の発現には力価より作用温度域や補体活性化能が重要であり 44)，凝集素価と溶血所見とは相関が乏しい．凝集素価は低くても体温で活性を示す反応温度域の広い異常な凝集素が産生されると強い溶血症状を起こす．そのような病型を低力価寒冷凝集素症（low titer cold agglutinin disease）と呼ぶ 45)．すなわち，通常法（4℃，生理食塩水法）で正常～やや高値でも，反応温度域を検討すると 30℃以上でも凝集活性が残ることがある．生食法で検出できない場合でもアルブミン法（血球と血清の希釈を 22%（または 30%）アルブミン液で行う）を用いると凝集素価の上昇や反応温度域の拡大を証明できることがある 46)．低力価寒冷凝集素症ではステロイド薬への反応が良好との報告がある．IgG や IgA 寒冷凝集素による症例も知られている 47)．

特発性慢性寒冷凝集素症の典型的な症例では，凝集素価は数万～100 万倍に達し，血中に単クローン性 IgM が検出される．多くの場合軽鎖がκで，I 特異性を示す．続発性 CAD では，マイコプラズマ，EB ウイルス，サイトメガロウイルスの感染に伴う場合や悪性リンパ腫に続発する場合がある．感染に伴う場合は多クローン性であることが多く、血液型特異性はマイコプラズマでは抗 I，EB ウイルスやサイトメガロウイルスでは抗 i が多い．またリンパ腫の場合は単クローン性で i 特異性が多い．i 特異性の場合，i 抗原は成人赤血球では発現が弱いため溶血を起こしにくい傾向がある．

⑵　Donath-Landsteiner 抗体（二相性溶血素）（以下 DL 抗体と略す）

PCH の原因となる特異な IgG 自己抗体であり，P 血液型特異性を示す．寒冷条件で赤血球と反応し，補体第一成分を結合する．再加温すると抗体は遊離するが，補体が活性化されて溶血する．DL 抗体は抗 A，抗 B，抗 I など補体活性化能を持つほかの IgM 抗体より強い溶血活性を持つ．DL 抗体は低温では凝集素活性も示すこともある．P 抗原の分布密度が高いことが補体溶血を起こしやすいことと関連する．高タイター,高温度作動域を呈する DL 抗体の場合は二相性溶血に加えて単相性溶血を示す場合がある 47.5)．古くから梅毒との関連が知られているが，DL 抗体そのものは梅毒血清反応の抗体とは異なるものである．最近は，ウイルス感染後にみられる幼小児の病型を稀にみるのみとなった．*Treponema pallidum* やウイルス感染と DL 抗体出現との因果関係は不明である．

3）赤血球抗原

温式 AIHA の自己抗体は，血液型特異性の明らかでない汎反応性が多いが，型特異性を示すときは Rh 血液型が多く，その他の様々な血液型抗原も認識抗原となる．免疫沈降法を用いた研究から，Rh ポリペプチド，Rh 関連ポリペプチド(RhAG)，バンド 3，グリコフォリン A などとの反応がみられ，特に Rh ポリペプチドとの関係が深いことが確認された 48)．

Rh 血液型物質は 30kD の 12 個膜貫通部分を持つ疎水性ポリペプチド（Rh30）と豊富な糖鎖を持つアンモニアトランスポーターである糖蛋白（Rh50,RhAG）とがマルチマー複合体を形成して膜に存在し，Rh 血液型は前者によって規定される． Rh 血液型は *RHD* と *RHCE* の

2種の遺伝子によって決定され，RhC（c）/E（e）抗原は1つのポリペプチド上に存在する48)．Rhポリペプチドのエピトープ構造も解明されてきている．

培養細胞にRhポリペプチド，バンド3のcDNAを導入・発現させてパネル細胞を調製し，これに患者抗体を反応させてフローサイトメーターで血液型特異性を検討すると，温式AIHAの20例中15例はRhCE，4例はRhDと反応した．また，7例はバンド3とも反応し，中5例はバンド3のみとの反応であった．RhDあるいはRhCEポリペプチドの外面ループによる立体構造が抗赤血球自己抗体のエピトープを形成している50)．また，稀な血液型(Rhnullなど)の赤血球を用いた研究では，バンド3に対する自己抗体はAIHAの6割程度に認められるとの報告もある51)．

糖蛋白や糖脂質上の多糖体はABOやIi血液型の抗原決定基となる．その糖部分は6種の糖から成り，しばしばIgM抗体の標的構造となる．Ii抗原はシアル酸含量が高く，IgM寒冷凝集素の認識抗原となる．DL抗体はP血液型特異性を示す．P血液型物質はグロボシドと類似し，抗グロボシド抗体は試験管内でDL抗体と同じ活性を示す．糖鎖抗原を認識する抗体の多くがIgMであることを考慮すると，DL抗体がIgGであるのは特異な現象といえる．

4）赤血球結合抗体量とCoombs陰性AIHA

通常法による直接Coombs試験は陰性だが明らかな溶血所見があり,副腎皮質ステロイド薬に反応する例は,いわゆるCoombs陰性AIHAとして取り扱われる52)．この場合も球状赤血球がみられ，供血者赤血球の患者体内での寿命は短縮しており，赤血球外の要因による溶血であることが確認される．正確な頻度は不明だが，3～10％と報告されている．Coombs陰性AIHAも陽性と同様に，特発性のことも続発性のことも，またEvans症候群の形をとることもある．これは抗体の免疫生物学的な活性は強いにもかかわらず，結合抗体量が検出閾値以下であるために生ずる現象と理解されている．患者赤血球から抗体解離液を調製し，濃縮して抗体活性をみると自己抗体としての条件を満たすことが確認される．

赤血球に結合した抗体量を高感度で定量するため種々な方法が工夫されてきた．RIA法やEIA法を用いるとIgG 100分子/赤血球以下の検出が可能である．RosseはCoombs陰性AIHA例の結合IgG分子数は50～450/赤血球とし53)，DubarryらはELISA法により，健常者では54分子，温式AIHAでは平均920/赤血球であったが，貧血のない例では平均306/赤血球とした54)．IgMとIgA分子数も同時に検討したが高値例はなかった．RIA法での結果では，健常者の結合IgG分子数は10～58/赤血球で，平均33±13，非AIHA例では41±42，Coombs陰性AIHAでは144±93，Coombs陽性例では1,736±2,150であった（図3）55，56)．また，ステロイド治療前の赤血球結合IgG量(RIA法)が78.5/赤血球以上であれば,Coombs陰性AIHAの診断感度は100％，特異度94％であり，検査の有用性を示す尤度比は16.7と高値であった【Ⅲ】(図4）56)．Coombs陽性AIHAと比較すると、特発性症例の比率やEvans症候群の合併率,男女比には差を認めない.Coombs陰性AIHAでは溶血や貧血の程度はやや軽く、ステロイド治療への反応性や1年後の生存率は同等である。Coombs試験が陰性の溶血性貧血であっても、赤血球結合IgGを定量するとAIHAと診断できる症例もあり、ステロイド治療を開始する根拠となる57).Coombs試験陰性AIHAの原因としては，上記のCoombs試験感度以下の結合IgGが約8割で,IgA/IgM自己抗体がそれぞれ4%,1%,低親和性IgG自己抗体が15％であり56.5)，疑った場合は専門施設（http://aiha.a.la9.jp）へのコンサルトが奨められる．

小児のLederer貧血は急性貧血，黄疸，腹痛，痙攣，白血球増加を特徴とする後天性溶血性貧血で，急性AIHAに類似し，Coombs陰性AIHAの一種と理解されている58)．一部の例ではCoombs試験が陽性を示し，ほかの場合もPolybrene法など高感度法によれば陽性結果が得られる．



図 3　赤血球結合 IgG 分子数と Coombs 陰性 AIHA（55,56）

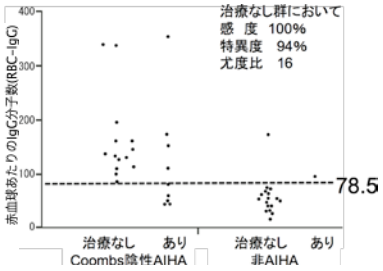


図 4　ステロイド治療の有無と赤血球結合 IgG 分子数（56）

7. 臨床像

1）症状と所見

⑴ 温式 AIHA

臨床像は多様性に富む．発症の仕方も急激から潜行性まで幅広い．特に急激発症では発熱，全身衰弱，心不全，呼吸困難，意識障害を伴うことがあり，ヘモグロビン尿や乏尿も受診理由となる．急激発症は小児や若年者に多く，高齢者では潜行性が多くなるが例外も多い．受診時の貧血は高度が多く，症状の強さには貧血の進行速度，心肺機能，基礎疾患などが関連する．代償されて貧血が目立たないこともある．黄疸もほぼ必発だが，肉眼的には比較的目立たない．特発性でのリンパ節腫大は稀である．脾腫の触知率は 32～48%で，サイズも 1～2 横指程度が多い 32，59）．

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）を合併する場合を Evans 症候群と呼び，特発性 AIHA の 10～20%程度を占める 60）．紫斑や粘膜出血などの出血症状が前景に立つことがある 61）．両者の発症は同時期とは限らず，またそれぞれの経過も同じとは限らない．続発性では基礎疾患による症状所見が加わる．

⑵ 寒冷凝集素症（CAD）

臨床症状は溶血と末梢循環障害によるものからなる．感染に続発する CAD は，比較的急激に発症し，ヘモグロビン尿を伴い貧血も高度となることが多い．マイコプラズマ感染では，発症から 2～3 週後の肺炎の回復期に溶血症状をきたす．血中には抗マイコプラズマ抗体が出現し寒冷凝集素価が上昇する時期に一致する．溶血は 2～3 週で自己限定的に消退する．EB ウイルス感染に伴う場合は症状の出現から 1～3 週後にみられ，溶血の持続は 1 ヵ月以内である．特発性慢性 CAD の発症は潜行性が多く慢性溶血が持続するが，寒冷曝露による溶血発作を認めることもある 36）．

循環障害の症状として，四肢末端・鼻尖・耳介のチアノーゼ，感覚異常，Raynaud 現象などがみられる．これは皮膚微小血管内でのスラッジングによる．クリオグロブリンによることもある．皮膚の網状皮斑を認めるが，下腿潰瘍は稀である．赤血球凝集のため注射針がつまって採血不能で気づかれることもある．脾腫はあっても軽度である．

⑶ 発作性寒冷ヘモグロビン尿症（PCH）

現在ではわずかに小児の感染後性と成人の特発性病型が残っている 35，36）．

梅毒性の定型例では，寒冷曝露が溶血発作の誘因となり，発作性反復性の血管内溶血とヘモグロビン尿をきたす．気温の低下，冷水の飲用や洗顔・手洗いなどによっても誘発される．寒冷曝露から数分～数時間後に，背部痛，四肢痛，腹痛，頭痛，嘔吐，下痢，倦怠感に次いで，悪寒と発熱をみる．はじめの尿は赤色ないしポートワイン色調を示し，数時間続く．遅れて黄疸が出現する．肝脾腫はあっても軽度である．このような定型的臨床像は非梅毒性では少ない．

急性ウイルス感染後の小児 PCH は 5 歳以下に多く，男児に優位で，季節性，集簇性を認めることがある．発症が急激で溶血は激しく，腹痛，四肢痛，悪寒戦慄，ショック状態や心不全をきたしたり，ヘモグロビン尿に伴って急性腎不全をきたすこともある 62)．

小児期の感染後性病型には，発作性・反復性がなく，寒冷曝露との関連も希薄で，ヘモグロビン尿も必発といえないことなどから，PCH という名称は不適切であり，transient Donath-Landsteiner hemolytic anemia 63）あるいは biphasic hemolysin hemolytic anemia 64）と呼ぶべきとする考えもある．

成人の慢性特発性病型は極めて稀である．気温の変動とともに消長する血管内溶血が長期間にわたってみられる．

8．検査所見

1）血液所見

温式 AIHA の貧血の強さはまちまちだが高度が多く，診断時のヘモグロビン濃度は二峰性に分布していた 32)．MCV は高値に傾くが，ときに自己凝集による極端な見かけの異常高値を示すことがあり，診断の参考になる．計算上の MCV 値は平均 111.3fl で，ときに 170fl 以上もみられた 33)．粒度分布図では 2〜3 個の凝集によるピークがみられ，標本上でも 2〜3 個の凝集像がしばしばみられる．網赤血球は，急激発症の一定期間，無形成クリーゼの合併，基礎疾患による骨髄機能低下などを除けば，著明増加が原則である．小球状赤血球と多染性大赤血球との混在が特徴的で，後者は shift cell と呼ばれ骨髄から早期に放出された幼若網赤血球である．網赤血球反応の遅れが目立つことがあり，網赤血球産生指数（reticulocyte production index：RPI）が 2.1 未満の症例が 37%を占めていた 65)．このなかには無効造血の亢進に帰せられるものもあると考えられるが 66)，自己抗体が赤芽球に作用する可能性も否定できない．フェロキネティクス解析から，AIHA では赤血球産生と崩壊に量的解離はなく，無効造血はないとする成績と 20〜40%の無効造血を認める報告とがある．

CAD では，貧血は軽度〜中等度が多いが，感染後では高度のことがある．球状赤血球もみられるが顕著ではない．赤血球の自己凝集は特徴的で，塗抹標本上のみでなく，採血管の壁面で凝集によるざらつきがみられる．加温によって凝集は可逆的に消失する．赤沈の高度促進も凝集のためである．MCV の不自然な高値に注目する 67)．血清補体価は消費のため低値となる．

PCH では，発作中と発作直後の直接 Coombs 試験は補体成分（主に C3d）による陽性を示す 62, 63)．寒冷条件下で行えば間接 Coombs 試験も抗 IgG で陽性となる．DL 抗体は体温条件では遊離するが，室温では IgG に対する直接 Coombs 試験が弱陽性を示すこともある．病勢が極めて一過性なため，免疫血清学的な精査の機会を逸することもままある．欧米では小児の AIHA で DL 抗体が検出されるのは 5〜40%という 62〜64)．急激発症では貧血の進行が速く，網赤血球増加がなかったり減少することもある．球状赤血球や凝集もみられる．白血球や血小板の赤血球への付着像や好中球による赤血球貪食像を認めることがある 63, 68)．貪食像は buffy coat で検出しやすい．血清補体価は消費のために低下する．

2）骨髄所見

定型的には強い正赤芽球過形成像を示すが，急激発症例などでは，赤芽球増加がなく，逆に減少のこともある．基礎疾患に応じた所見がみられる．

3）血液生化学所見

溶血亢進を反映する所見がみられる．AIHA に特異的なものはない．間接型優位の高ビリルビン血症，LDH 上昇（Ⅰ，Ⅱ型優位），GOT 上昇，ハプトグロビン低下などをみる．総ビリルビン値が 5mg/dL を超すことは少ない．多クローン性高γグロブリン血症もしばしばみる．

4）鉄・赤血球動態

鉄・赤血球動態フェロキネティクス検査は診断に必須でなく，また現在は行われないが，未治療時には，血漿鉄消失率は促進し，血漿鉄交代率は亢進するが，鉄の末梢血への回収曲線は速やかな立ち上がりを示すものの正常域に達する前に下降に向かうのが定型的である 69)．^{51}Cr 標識法による見かけの自己赤血球半寿命（T1/2）は 5〜6 日以下までの著明短縮を示すことが多い．ヘモグロビン濃度が 6.8±2.8g/dL の特発性 54 例では 9.6±6.3 日であった 32)．

5）免疫血清学所見

基礎疾患が明らかでなく特発性とされる場合でも，RA テスト，サイロイドテスト，ミクロゾーム抗体，抗核抗体，LE テスト，寒冷凝集素などはしばしば陽性所見を示す．CRP の陽性化例も少なくない 32，59)．梅毒血清反応の生物学的偽陽性もみられる．

6）免疫性溶血性貧血の診断フローチャート（図 5）

血液検査や臨床症状から溶血性貧血を疑った場合は，直接 Coombs 試験を行い，陽性の場合は特異的 Coombs 試験で赤血球上の IgG と補体成分を確認する．補体のみ陽性の場合は，寒冷凝集素症（CAD）や発作性寒冷ヘモグロビン尿症（PCH）の鑑別のため，寒冷凝集素価測定と Donath-Landsteiner（DL）試験を行う．

直接 Coombs 試験陰性の場合は他の溶血性疾患の可能性について検索を行うと共に，赤血球結合 IgG 定量や IgA/IgM クームス試験も考慮する 70)．また，Coombs 試験がカラム法陽性・試験管法陰性の場合は，赤血球結合 IgG 定量が低値であっても，低親和性自己抗体による AIHA の可能性がある．

寒冷凝集素は，凝集価が 512 倍以上，または 512 倍未満でも 30℃以上で凝集活性がある場合には病的意義がある．スクリーニング検査として，患者血清（37〜40℃下で分離）と生食で 3〜5%に調整した O 型赤血球を混和し，室温（20〜24℃）に 30〜60 分程度放置後，遠心し凝集を観察する(もしくは，2 時間静置後凝集を観察する)．凝集が認められない場合は病的意義のない寒冷凝集素と考えられる．凝集がみられた場合には，さらに温度作動域の検討を行う．37℃，30℃，室温， 4℃での凝集素価を生食法で測定する．すなわち，生食で倍々希釈した患者血清と生食で 3〜5%に調整した O 型赤血球を混和し，37℃で 30〜60 分反応後，遠心し凝集を観察する．凝集の認められた最高希釈倍率を 37℃での寒冷凝集素価とする．その後，30℃に 30〜60 分反応後，同様に凝集素価を測定する(もしくは，2 時間静置後凝集を観察する)．室温，4℃(60 分〜オーバーナイト)でも同様に凝集素価を測定する．凝集素価が正常もしくは軽度上昇でも、温度作動域が拡大，すなわち 30℃以上での凝集が認められる場合は低力価寒冷凝集素症と診断される 3，46，71)．アルブミン法では，生食の代わりに 22%アルブミン液を用いて血清と赤血球の希釈を行い，生食法で検出できない凝集素価の上昇や温度作動域の拡大を検出できることがある．

DL 抗体の検出は，現在外注で依頼できる検査機関がないことから，自前の検査室で行う必要がある．血液検体として PNH 血球や酵素処理血球を用いると感度が高くなるとされている．患者血液で行う直接 DL 試験 注1)と患者血清中の DL 抗体を証明する間接 DL 試験 注2)

がある 2，46)．

注 1)：直接 DL 試験

患者血液（抗凝固剤未添加）5mL を 2 本採血し，それぞれ 0℃，37℃に 30 分静置後，2 本とも 37℃で 30 分静置し，1,000g，5 分遠心し，冷却分のみ溶血が認められれば，DL 抗体陽性とする．患者血液中の補体成分が消費され著しく減少していると偽陰性を示すことがある．

注 2)：間接 DL 試験

37℃で分離した患者血清を準備．2 本の試験管に 10%O 型洗浄赤血球浮遊液 1 滴と患者血清 5 滴と新鮮正常血清を 5 滴入れる（試験用)．別の 2 本の試験管に 10%O 型洗浄赤血球浮遊液 1 滴と新鮮正常血清を 10 滴加える（コントロール用)．試験用とコントロール用各 1 本ずつを 0℃で 30 分静置後，37℃で 30 分静置．ほかの試験用とコントロール用各 1 本ずつを 37℃で 1 時間静置．4 本の試験管を 1,000g，5 分遠心し，冷却した試験用のみ溶血していれば DL 抗体陽性とする．

寒冷凝集素症の 15%程度で DL 試験が偽陽性を示す報告がある．PCH の自己抗体は通常 20℃以下の温度作動域であるため，0℃の代わりに 25℃に置いた検体を 37℃に静置して，溶血が起こる場合は寒冷凝集素症である可能性が高くなる．また，PCH では末梢血像で好中球への赤血球の接着像や貪食像が目立ち，寒冷凝集素症ではあまり見られない 3)．

直接 Coombs 試験が陰性であったり，特異的 Coombs 試験で補体のみ陽性の場合でも，症状などから温式 AIHA が疑われる場合やほかの溶血性貧血が否定された場合は，赤血球結合 IgG 定量を行うと Coombs 陰性 AIHA と診断できることがある．

温式 AIHA（Coombs 陰性 AIHA も含む）と寒冷凝集素症（低力価 CAD を含む）が合併している場合は，混合型 AIHA の診断となる（Coombs 陰性 AIHA と寒冷凝集素症の合併も広義の混合式 AIHA といえる)．

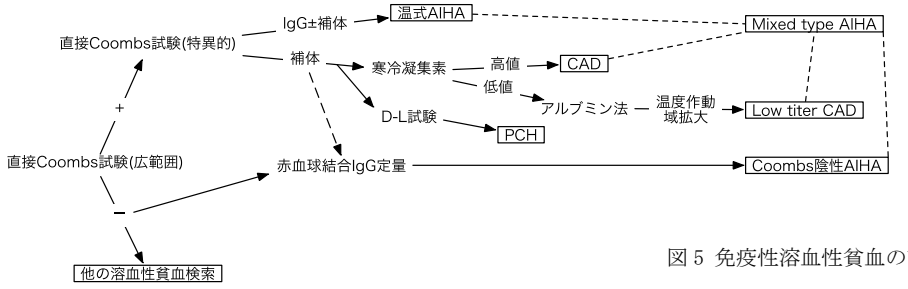


図 5 免疫性溶血性貧血の診断フローチャート
赤血球結合 IgG 定量法と洗浄前後のカラム法クームス試験ならびに IgA/IgM クームス試薬の組み合わせにより，クームス陰性 AIHA の網羅的な分類・診断が可能である（図 5.5）56.5)．

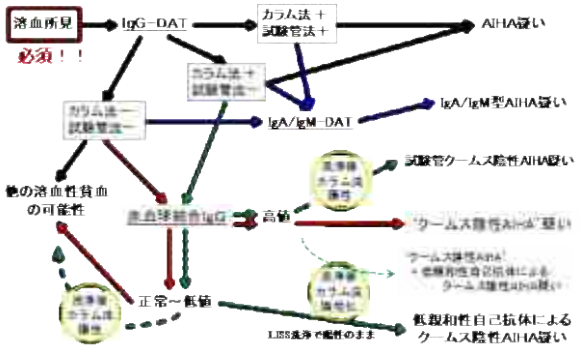


図 5.5 クームス陰性 AIHA の網羅的診断アルゴリズム

9. 治　療

1) 治療計画の概要

AIHA の病因や病態発生は単純でなく多様と考えられるので，それぞれに対応した治療法を選択できれば理想的である．しかし，現状では自己免疫現象の成立や進展・維持機構はよく解明されていないので，非特異的な手段によって，赤血球破壊の亢進とそれによってもたらされる身体機能の障害を臨床的に許容できる範囲内にコントロールするという守勢に立った治療計画を設定する．その際，治療は非特異的であることに鑑み，できるだけ温和で保存的なものが望まれる．ことに長い経過をとる慢性型では，患者が個々に持つ背景要因を十分に考慮した管理が重要となり，治療による患者の不利益が利益を上回ることのないよう細心の工夫が必要である．

続発性では，基礎疾患の病態改善が治療の基本となり，その治療が成功すれば溶血も自然に軽快するのが通例である．溶血のコントロールが優先される場合には，特発性に準じた治療法を採用してよい．

温式 AIHA に対する副腎皮質ステロイド薬の卓効が知られて 50 年以上が経過し，その間種々な治療法が報告されたが，それぞれの有効性評価については臨床経験の積み重ねからたかだか後方視的な集計がなされたといってよい．1990 年代から少数例であるが治療法の評価に取り組む動きみられるようになったが，有力な治療薬が新たに開発されたわけではないのでインパクトの強い成績を期待するのは酷であろう．したがって，治療計画全体のなかでの位置づけは明確でなく決定打となっていない．むしろ，例外的な難治性の重症例に同種造血幹細胞移植の試みが散見される状況に至っている．近年リンパ系細胞を標的とした抗体製剤が AIHA の治療に試みられ，有望な成績が示されてきた．それでも特異性の観点から完成度の高い治療法とはいえないが，新たなアプローチとして臨床的検証が行われ適切に位置づけられることが望まれる．

なお，以下に述べる従来からの主要な治療法以外の治療薬は原則としてどれも保険適用を認められていないことに十分留意する必要がある．

2) 温式抗体による AIHA の治療

⑴ 副腎皮質ステロイド薬単独による治療

特発性の温式 AIHA の治療では，副腎皮質ステロイド薬，摘脾術，免疫抑制薬が従来からの三本柱であり，副腎皮質ステロイド薬が第一選択である．後二者の選択順位は症例によって異なるが，一般論としては摘脾術が二次選択であろう．成人例の多くは慢性経過をとるので,はじめは数ヵ月以上の時間枠を設定して治療を開始する.その後の経過によって年単位ないし無期限へ修正する必要も生じる.副腎皮質ステロイド薬の有用性は抜群であり，高い信頼をおけるが，逆に過量投与や深追いによって不可逆的で破滅的な副作用や合併症を招くおそれがあることには絶えず警戒が必要である．二次・三次選択の摘脾術や免疫抑制薬は，副腎皮質ステロイド薬の不利を補う目的で採用するのが従来からの原則である．　AIHA の自然歴、すなわち無治療か適切な副腎皮質ステロイド薬による治療が行われない場合の死亡率は 31-53%と報告されており 72),何らかの介入を行わなければ､予後不良な疾患である.ステロイド療法を行った場合の1年以内の死亡率は8.5～9.1%と自然経過に比べて著しく低く,有効性も65～84%とおおむね良好であり,おそらく特発性の80～90%はステロイド薬単独で管理が可能と考えられる【Ⅲ】. 近年,モノクローナル抗体製剤であるリツキシマブがステロイド不応例に対する新たな治療法として有望視されている.現在提唱されている治療の枠組みを図 6 に示す 73, 74, 74.5).

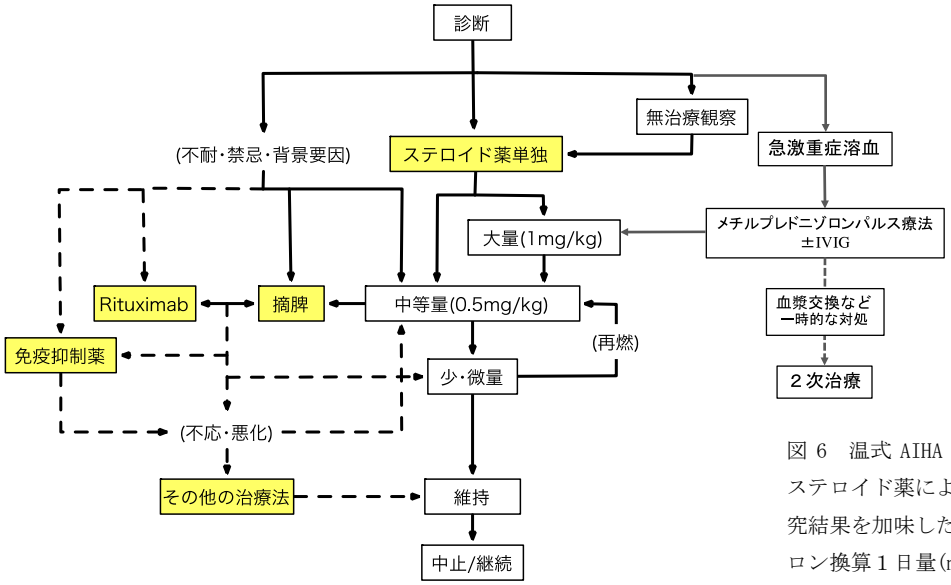


図 6　温式 AIHA の治療計画；標準的に採用されているステロイド薬による治療計画であり，研究班の前方視研究結果を加味した．ステロイド薬の投与量はプレドニゾロン換算１日量(mg/kg)を示す．

a．初期治療（寛解導入療法）

ステロイド薬使用に対する重大な禁忌条件がなければ，プレドニゾロン換算で 1.0-1.5mg/kg の大量（標準量）を連日経口投与する．4 週を目安とするが反応の遅速によって 2 週前後の幅を持たせてよい．これにより約 40%は 4 週までに血液学的寛解状態に達する【Ⅲ】．この期間でも，高齢者では特に感染・糖尿病・消化性潰瘍・心血管系合併症などが出現するおそれがあるので，十分な監視と迅速な対応が必要である．標準量以上のステロイド薬の大量使用がより優れた効果をもたらすか否かは確立していない．特にメチルプレドニゾロンやデキサメサゾンをパルス的に大量投与することが標準量による寛解導入効果を凌駕するか否かの検証成績はない．実際には急速な効果を望んだり，急激発症の重症例に行われるようである．大量ステロイド薬投与は，大腿骨頭壊死の誘因ともなるので得失を考慮した判断が求められる．逆にステロイドの中等量(プレドニゾロン 0.5mg/kg 相当量)と標準量との比較も十分評価されたわけではない．高齢者や随伴疾患があるなど背景に不利な条件があるときはむしろ減量投与が勧められる．デキサメサゾンの大量間欠投与（40mg，4 日間，4 週ごと）で良好な溶血改善が得られたとの報告があるが【Ⅲ】，長期成績は明らかでない 75)．

ステロイド薬の減量方式に確立したものはないが，状況が許すなら急がずまた慎重なほうがよいとされる．はじめの 1 ヵ月で初期量の約半量（中等量 0.5mg/kg/日）とし，その後は溶血の安定度を睨みながら 2 週に 5mg くらいのペースで減量し，15～10mg/日の初期維持量に入る．隔日投与も副作用の軽減に有用とされている 3)．急性型であったり，直接 Coombs 試験が早期に陰性化する例ではその後の減量を速めたり，維持療法を短期で打ち切ってよい．減量期に約 5%で悪化をみるが，その際はいったん中等量（0.5mg/kg/日）まで増量する 59)．

b．維持療法

問題なくステロイド薬を初期維持量まで減量したら，網赤血球と Coombs 試験の推移をみて，ゆっくりとさらに減量を試み，平均 5mg/日など最少維持量とする．この期間に 10～12%で悪化や合併症の出現をみる．その後の長い時間枠での治療の進め方は一般化が難しいが，直接 Coombs 試験が陰性化し数ヵ月以上みても再陽性化や溶血の再燃がみられず安定しているなら維持療法をいったん中止して追跡することも許される．5mg/日ないしそれ以下の最少量～微量の投与で年余にわたって安定を続ける場合も Coombs 試験の結果によらずいったん中止を考慮するが，慎重な判断が必要となる．その際には再燃の可能性を常に念頭において患者の理解を求め，定期的な追跡を

怠らないことが重要である．網赤血球が 4%以上でヘモグロビン値も不安定なら 2〜4 週ごとの追跡が必要である．増悪傾向が明らかなら，早めに中等量まで増量し，寛解を得たあと，再度減量する．

このような方式で管理した場合，特発性 AIHA では 3〜4 年間の維持療法中に約 10%で悪化がみられ，ときに複数回これを反復する．ステロイド薬の維持量が 15mg/日以上の場合，また副作用・合併症の出現があったり，悪化を繰り返すときは，二次性 AIHA の可能性を検討した後に，二次・三次選択である摘脾や免疫抑制薬,抗体製剤の採用を積極的に考える【Ⅲ】.

ステロイドが有効な場合には，長期投与が予想されるので，多彩な副作用に注意する．副作用として消化性潰瘍，易感染性，満月様顔貌，痤瘡，骨粗鬆症，糖代謝異常（糖尿病），脂質代謝異常（高脂血症），白内障，緑内障，大腿骨頭壊死などがみられる．B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアや既感染者へのステロイド投与は劇症化や HBV 再活性化の危険性があるため，投与前にガイドラインに沿った対応が必要である 76)．骨粗鬆症を予防するため，5mg 以上の長期投与例にはビスホスホネート製剤の投与が推奨されている 77）が，難治性の顎骨壊死の併発に注意する 78)．Vitamin D やカルシウム製剤、葉酸の補充も推奨されている 73)．

c.輸血

AIHA では血清中の遊離抗体や赤血球抗原の被覆のため血液型判定や交差適合試験が干渉されやすい．そのため，適合血の選択が難しくなり，不適合輸血の危険が高まるとされる．患者血清中に同種抗体（不規則抗体）が存在することもあり，輸血を機に溶血の悪化を招く可能性もある.そのような理由で,AIHA 症例では輸血は決して安易には行わず,できる限り避けるべきとするのが一般論である 83)．

抗体の血液型特異性が既知なら，それによって供血者血液を選別することもできる．しかし多くの場合，抗体は汎反応性で型特異性が明らかでないため供血者赤血球とも反応し自己赤血球と同様に破壊される可能性が強い．また，抗体が反応する血液型抗原を欠く供血者血球はしばしば患者赤血球にない別の血液型抗原を持ち，したがって同種抗体の出現をもたらす可能性もある．さらには，同種輸血により自己抗体の出現が促されるとの指摘もある 28）．

しかし実際には，温式 AIHA で反復輸血を受けた多数例について同種抗体の出現率や輸血直後の溶血増悪の有無を検討すると，ほかの理由で頻回輸血を行った場合と比較して，それらの頻度は決して高くなかったとの観察から，温式 AIHA で適合血が得難い場合でも，過剰におそれるにはあたらないとの考えもある 84，84.5)【Ⅲ】.

いずれにしろ，薬物治療が効果を発揮するまでの救命的な輸血は機を失することなく行う必要がある．過剰投与は心不全を惹起するのみではなく，溶血量の増大も引き起こすため，生命維持に必要なヘモグロビン濃度の維持を目標に行う．重症 AIHA における輸血の開始基準を一律に定めるのは困難で，意識の混迷などは貧血の悪化を示唆する重要な臨床所見であるため，その際には直ちに輸血が必要である．しかし，若い健常者で溶血の進行が緩徐であれば，ヘモグロビン濃度を 4g/dL 以上に，50 歳以上では 6g/dL 以上に保つように輸血をする 85)．輸血速度も，可能であれば，1ml/kg/時間以下が望ましい 3)．安全な輸血のため，輸血用血液の選択についてあらかじめ輸血部門と緊密な連絡を取ることが勧められる．

同種抗体の有無を確認するためには，血清中の自己抗体を患者自己血球により吸収する必要がある．一般に酵素処理した血球を用いると，自己抗体の吸収効率は上昇する．ZZAP 法は，患者血球に結合している自己抗体の除去と酵素処理が同時に行えるため，有用な手技である 86)．また，PEG を用いた自己抗体吸収法も利用されている 87)．このようにして自己抗体を除いた血清を用いて不規則抗体検査を行うことにより同種抗体の有無の判定と，存在する場合にはその同定が可能となる 85，86)．しかし，極度の貧血のため吸収に必要な量の患者血球が十分に得られない場合がある．また過去 3 ヵ月以内に赤血球輸血が行われると，自己血球に混在する輸血赤血球が検査時に同種抗体を吸収してしまう可能性が指摘されている．このような場合は，患者血球の代わりに患者と同じ血液型の血球を吸収

に用いる 85〜88)．また，患者と臨床的に意義のある血液型（Rh，Kidd，Duffy，Diego など）が同型の製剤を輸血する場合もあり 89)，DNA タイピングも有効である 90)．

寒冷凝集素症などの冷式 AIHA の場合では，自己抗体は一般的に 37℃では反応しないが，臨床的に意味のある同種抗体は反応するため，37℃ に加温した状態で適合試験を行うことにより正確に適合血の判定が可能となる 86)．

(2) ステロイド不応・不耐時の 2 次治療

ステロイドによる初期治療に不応な場合や維持療法に 15mg 以上を要する場合，再燃再発を繰り返す場合などでは，まず悪性腫瘍などからの続発性 AIHA や IgM 温式自己抗体による AIHA の可能性を検索する 86.5,86.6)．基礎疾患が認められない場合は，特発性温式 AIHA として複数の治療法が考慮される．優先順位や適応条件についての明確な基準はなく，患者の個別の状況により選択され，いずれの治療法も AIHA への保健適応はない．唯一，脾摘とリツキシマブについては，短期の有効性が実証されており，脾摘が標準的な 2 次治療として推奨されている．

a. 摘脾術

脾は感作赤血球の傷害を強め，それを処理する主要な場であると同時に自己抗体産生臓器でもあるので，摘脾は古くから行われてきた．しかし，摘脾後には脾が果たした役割の一部は肝や骨髄の網内系細胞によって代行されるので，摘脾のみで病態の消失を期待することはできない．

免疫抑制薬との優先順位は確定しておらず，症例ごとに選択する．日本では特発性 AIHA の約 15％で摘脾が行われ，選択順位は二次・三次選択が相半ばした．発症から摘脾までの期間は 0.4〜8.5 年（メディアン 2.3 年）で，短期（1〜2 ヵ月）および長期（6 ヵ月〜年単位）の主治医評価で有効とされたのは約 60％である【Ⅲ】．摘脾の理由は，ステロイド薬依存性，副作用/合併症，悪化の反復が多く，また有効と判定した理由は，ステロイド薬の減量効果，悪化・再燃の阻止，溶血のコントロールが容易となった，などが主なものである．Evans 症候群で血小板減少への効果も期待して行うことがある．摘出脾の重量は 100〜800g で，脾サイズは摘脾効果と相関しない 79)．文献報告での有効率も総体としてみると 60％程度である 3，7)．摘脾後に Coombs 試験が陰性化することがあるが、摘脾が AIHA の自然歴を有意に変えることはないとする見方が一般的である．長い時間枠のなかで適切に，また積極的に採用すべきであろう．

摘脾術の割合は，日本では 15％で欧米の 25〜57％に比べてかなり低い．摘脾術の有効性は免疫抑制薬と比べて明らかに高く，免疫抑制薬の副作用を考慮すると，二次選択としての摘脾術の重要性を指摘したい．最近では経腹腔鏡的アプローチで比較的安全かつ容易に行うことができる 80)．脾摘後は感染症(敗血症)のリスクは増えるが、死亡率の上昇は認められていない．術前のワクチン接種や発熱時の抗菌薬の使用が重症感染症予防に有効とされている 81)．脾摘後の血栓症や肺高血圧の報告もあり 82)，抗凝固薬による予防も必要な場合がある．脾摘の有効性の予測因子は明らかになっていないが、ステロイド投与が不要となる症例や、20％程度に治癒症例もみられることから、ステロイド不応性 AIHA の 2 次治療として推奨されている 73)．脾摘に不応の場合は副脾の検索も必要となる．

b. ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）

ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）は，IgG1，κのキメラ抗体で，in vivo で B リンパ球を選択的に障害し抗体産生を抑制すると考えられており，難治性自己免疫疾患に試みられている．ステロイド不応性温式 AIHA に対する半世紀ぶりの新たな治療法として注目されており，ステロイド不応 AIHA の二次・三次選択として標準治療に位置づけられる可能性もある 73，107)．短期の有効性について多くの報告はあるが，保険適応はない．

小児の AIHA，Evans 症候群で前治療に不応/再発例に週 1 回 375mg/m^2 を 4 回まで点滴静注すると，有効率 87%，約半数で Coombs 試験が陰性化し，副作用は軽度という．効果発現も比較的速やかで，一部に再燃があるが再投与に反応した．効果持続も長く，ステロイド薬の長期投与に起因する諸問題を回避できる可能性がある 103)【Ⅲ】．成人の難治性 AIHA や慢性リンパ性白血病に合併した AIHA にも試みられ，有効性が認められている 103, 104)【Ⅳ】．標準治療不応例を中心に試みられ，5 症例以上の治療成績が 9 件（77 例）報告されており，40～100%の有効率と長期の寛解維持が認められ，重篤な副作用の報告はない 105)．抗体療法に対する期待は高く，海外では多施設の共同研究も行われてきている 106)．安全性に関しても大きな問題はないが,血液腫瘍合併例で 2 例の進行性多巣性白質脳症(PML)の発症が報告されている 105)．脾摘が困難な場合(重度の肥満や血栓症の合併など)や手術を拒否された場合の選択肢と考えられるが,症例の蓄積が少なく,現状では長期の有効性が確認されていない.また､1-3 年ごとに投与を繰り返す必要があり,PML などの感染症リスクの増大やリツキシマブへの耐性化が危惧される．B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアや既感染者への投与は劇症化や HBV 再活性化の危険性があるため，投与前にガイドラインに沿った対応が必要である 76)．リツキシマブ治療に不応もしくは再発時には,脾摘やリツキシマブ再投与が推奨されている 73).リツキシマブ不応例に対する脾摘例の解析から,脾臓における B 細胞活性化因子 BAFF が再発に関与している可能性が示されている 106.5).

低用量のリツキシマブによる特発性 AIHA の初期治療と 2 次治療に関する前向き研究が報告された 91,92)．18 例の特発性温式 AIHA 患者(初発 8 例，ステロイド治療後再発 10 例)に対して，低用量(100mg、4 週毎投与）のリツキシマブに短期間のステロイド投与を併用したところ，6 か月後 94%，12 ヶ月，24 ヶ月，36 ヶ月後に 100%の有効率が認められ，無再発生存率は 1 年までは 89%，24 ヶ月，36 ヶ月まで 76%と推測された．治療開始までの期間が長いほど再発のリスクは高かった．ステロイドの全投与量は半減され，副作用や感染症の合併は認められなかった．再発時の再投与は有効であった．投与量や使用法について国内の共同試験が待たれる．

最近，第一選択としてのステロイド単独治療とステロイド・リツキシマブ併用治療のランダム化比較試験が報告された 93)．1 年後、3 年後の有効率ならびに無再発生存率は併用療法で有意に高く，副作用や重篤な合併症には有意差がなかった【Ⅰb】.

成人の温式 AIHA に対するリツキシマブの安全性と有効性の評価を目的とした二重盲検無作為化試験がフランスで実施された 93.1).新規に診断され,ステロイド治療開始から 6 週以内の温式 AIHA 症例 32 例(男/女 15/17,平均年齢 71±16)に対して,リツキシマブまたはプラセボ 1,000mg を 2 週開けて 2 回投与し,標準的なステロイド治療に併用した.1 年後の全奏効率はリツキサン群で 75%(CR 11 例，PR 1 例),プラセボ群で 31%(CR 5 例)であった(p＝0.32).2 年後の CR 症例は、リツキシマブ群で 10/16,プラセボ群では 3/16 であった(p＝0.11).2 年間でプラセボ群では 6 例が亡くなったが,リツキシマブ群では死亡例はなかった.新規に診断された成人 AIHA に対するステロイド療法へのリツキシマブの併用は,プラセボと比較して有効かつ安全であることが示された【Ⅰb】.

リツキシマブの投与量はリンパ系腫瘍に対する標準量が基本となっているが,関与するリンパ球の全体量は AIHA ではリンパ球系腫瘍に比較すると極端に少量であると予想される点や,薬剤費,投与に関わる副作用の軽減の点からも低用量での臨床試験の進展が期待される.ただし、低用量の投与では,年齢や性別による有効率の差が明らかになっていることから 93.2),投与量については性・年齢を考慮して調整するプロトコールが望まれる 93.3).また,本邦での投与量や使用法について国内の試験が待たれる.

c. 免疫抑制薬

ステロイド薬に次ぐ薬物療法の二次選択として，シクロホスファミド(50-100mg/日)やアザチオプリン(50-100mg/日)などの細胞障害性免疫抑制薬がしばしば用いられる．6-メルカプトプリンやメトトレキサートも同じ目的で使用されることがある．これらの主な作用

は抗体産生抑制にあると考えられる．標準量のステロイドに不応であったり，依存性寛解のとき，副作用が無視できないとき，ステロイドに不耐あるいは禁忌となる条件のあるとき,高齢者などで摘脾を行い難いときなどに考慮される.摘脾の効果が不十分であったり，摘脾後の再燃例も同様であり，多くは単独でなく中等量ないし少量のステロイド薬との併用で開始される．細胞障害作用，免疫抑制作用，催奇形性，発癌性，不妊症など十分な注意と観察のもとに使用する．効果判定には 4 週以上の投与が必要で，有効ならステロイド薬を先に減量する方法をとる．たとえ有効であっても数ヵ月以上の長期投与は避ける．AIHA においてどれが最も優れているか十分な成績はないが，抗体産生抑制にはシクロホスファミドがアザチオプリンより有効であるとされるが，副作用も多い．一般に単独使用ではないので，この種の薬剤の有用性の評価は難しいが，上記のような条件下で使用したとき，主治医判定では 35～40%の有効率が得られる【Ⅲ】．有効の理由は主にステロイド薬の減量効果が多い 33)．

(3) その他の不応・再発例への対応

上記の標準的治療が無効な場合には，複数の治療法が提唱され，有効の報告がみられるが，優先順位や適応条件についての明確な基準はない．また，日本において，以下の治療法はいずれも AIHA に保険適用はない．従来からの標準的な治療に不応あるいは反復再燃するなどの症例に対する救援療法として当面は位置づけ，注意深い経験の集積を待って妥当な位置づけをしてゆく必要がある．

過去 30 年間の AIHA 治療法に関する文献の研究デザインはすべてケースシリーズ研究であり，ランダム化比較試験やメタ分析などの高い妥当性を有するエビデンスのあるものはみられない．AIHA の自然歴や頻度を考慮すると，現状において妥当性のあるステロイド療法をベースに，二次治療の選択について多施設共同で前向きの比較試験を企画する必要がある．

a．ダナゾール

寛解導入時に副腎皮質ステロイド薬と併用し，ステロイド薬の早期減量を図ったり，不応・再発例に併用するなどの投与法が考えられる．ステロイド薬単独との比較や摘脾の回避効果の検討も必要であろう 96)．近年，使用について検討した報告は少ない．三次・四次選択に位置づければ不応・再発例に利用できる可能性があるが【Ⅳ】，保険適用はない．

b．シクロスポリン（CsA）

温式 AIHA でステロイド薬とダナゾールの併用療法と，それに CsA を加えた群で比較すると，寛解率，再発率ともに CsA の併用効果が認められた 97, 98)．CsA には骨髄抑制作用がないが，長期の維持投与が必要となる可能性がある．CsA の位置づけを，二次・三次選択の免疫抑制薬とするか，不応・再発例に対する三次・四次選択とするかについてはまとまった検討成績がなく，今後の評価が待たれる【Ⅳ】.

c．ミコフェノール酸モフェチル

ミコフェノール酸モフェチルは，臓器移植の急性拒絶反応の防止に用いられるプリン拮抗薬であるが，自己免疫疾患にも試みられ，AIHA においても有効例の報告がある 111)【Ⅳ】．ステロイド，免疫グロブリン，大量シクロホスファミド療法に不応な特発性 AIHA 3 例と Evans 症候群 1 例で有効であった 112)．Autoimmune lymphoproliferative syndrome(ALPS)における血球減少に対しても有効性が報告されている 113)．

d．小児 Evans 症候群の治療

数種の治療法（IVIG，静注ステロイド薬，ビンカアルカロイド，ダナゾール，CsA）を組み込む方法がパイロット試験として試みられ，良好な成績を得たという．摘脾は含めていない 102)．

小児 Evans 症候群に対して,ALPS 合併等を考慮した治療法の選択が提唱されている 102.5,102.6).

e. ビンカアルカロイド

ITP の場合と同様に血小板に結合させ，直接静脈内に投与して網内系細胞の阻害を目的とする．有効例も観察されるが効果は一過性が多く，一般的とはいえない 100)．ビンカアルカロイド結合血小板の投与による 5 年以上の寛解維持について報告がされた 101)．

f. 免疫グロブリン製剤

ステロイド薬との併用などで使用されることが多く，難治例に 400〜1,000mg/kg 5〜7 日間連日静注され，40%の反応性が報告されている 95)．有効例もあるが，効果は概して一過性で，ITP より 3〜5 倍量が必要で，反応も遅い．乳幼児で，特に肝腫大とヘモグロビン低値例での反応性が高いが，成人では低い．費用・効果面からも標準的治療法とはいえない 95)．

g. 胸腺摘出術

AIHA では主として乳幼児・小児の不応例に試みられたが，評価はまちまちである．適応は極く限られたものとなろう．

h. ヒト化抗 IL6 レセプターモノクローナル抗体

従来の治療法（ステロイド薬，アザチオプリン，シクロホスファミド，CsA，血漿交換，脾臓への放射線照射）に不応性の AIHA 症例が血中 IL6 高値であったことから投与された．4 ヵ月で血液所見は正常化し，寛解が 2 年持続した 114)．

i. エリスロポエチン

網赤血球減少を伴う不応性 AIHA でエリスロポエチン投与が有効との報告があった 116)．

j. イブルチニブ

難治性/再発 CLL に対して開発されたブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬であるが，CLL に合併する AIHA に有効とする報告がある 116.1, 116.2, 116.3)．AIHA を含む自己免疫性血球減少症（AIC autoimmune cytopenia）が投与開始初期に一過性に増悪することがあるため注意を要する 116.4)．

(4) 高度不応例に対する治療

a. 大量シクロホスファミド療法

多剤併用化学療法として，悪性リンパ腫に準じた治療を行い，しばしば有効で持続期間も長く，副作用も比較的軽微であったとする報告がある 3)．難治性 ITP に対して行われた方法であるが，日本では検証されていない．

大量シクロホスファミド療法として，50mg/kg を 4 日間連日点滴投与した成績が報告されている．強力な免疫抑制療法であり，移植用量を幹細胞レスキューなしで投与する．再生不良性貧血に対しても類似レジメンが検討されたが，関連死亡が出て中止された．AIHA では造血機能が保たれているので骨髄抑制期間は短いという．3 種以上の治療歴のある主に温式 AIHA の 5/8 例で完全寛解が得られ，死亡はなかった 94)【Ⅲ】．不応性貧血 17 例に対して,月に 1 回シクロホスファミド 1g を 4 連続点滴投与した報告では,投与半年後に 47%に完全寛解と 53%に部分寛解が認められている 94.5).長期成績とともに高度不応例に対する救援療法としての位置づけに関心が持たれる．

b. ヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体（アレムツズマブ，Campath-1H）

ヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体(アレムツズマブ,Campath-1H)はアルキル化剤治療歴のある患者およびフルダラビン無効の B-CLL 治療薬として開発された．一部の難治性自己免疫疾患に試みられ，有効性が報告されている 108)【Ⅳ】．リツキシマブを含めた従来の

治療法に不応性の難治性 AIHA に試みられ，有効性が報告されているが 109,110)，強い血液毒性が認められた 110.5)．CLL に続発した同様に難治性の AIHA12 例に試みられ,11 例に有効であった 110.6)．

c.ベンダムスチン

CLL 合併 AIHA に対して,ベンダムスチンとリツキシマブ併用療法が有効であった 110.7)．

d. 血漿交換･全血液交換輸血

血漿交換は,急激な重症溶血に対して，ほかの治療法が効果を現すまでの救援療法として利用できる可能性がある 99,99.1)．

30 例の重症 AIHA に対して,全血液の 6 割程度を交換輸血したところ,12 時間後には 87%で溶血症状や検査所見が改善したとの報告がある 99.5)．

e. ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体（Ofatumumab）

Ofatumumab は，CD20 分子エピトープを特異的に認識する新規の完全ヒト型モノクローナル抗体で，リツキシマブよりも高い補体依存性細胞障害活性や抗体依存性細胞障害活性を持つといわれている.CLL に合併したリツキシマブ不応性温式 AIHA で Ofatumumab が有効との報告があった 115)．

3) 冷式抗体による AIHA の治療

(1)CAD の一般的な治療

CAD の治療管理では，貧血症状，輸血依存，末梢循環障害などの重篤な症状がなければ，保温が最も基本的であり，冬期のみ輸血で対処することも可能である．室温・着衣・寝具などに十分な注意を払い身体部分の露出や冷却を避ける．輸血や輸液の際の温度管理も重要である．

CAD に対する副腎皮質ステロイド薬の有効性は温式 AIHA に比しはるかに劣り(14-35%程度)，反応しても寛解維持に多量の投与が必要となることが多いが 116.6)，激しい溶血の時期に短期間用いて有効と判定されることも多い．低力価寒冷凝集素症ではステロイド薬が温式 AIHA に劣らぬほど有効であると報告されているが 45,45.5),Coombs 陰性温式 AIHA が合併している可能性もある．

貧血が高度であれば，赤血球輸血も止むを得ないが，補体（C3d）を結合した患者赤血球が溶血に抵抗性となっているのに対し，輸注する赤血球はむしろ溶血しやすい点に留意する．

摘脾は通常適応とはならないが，IgG 型のまれな寒冷凝集素症や 37℃で酵素処理赤血球を溶血する寒冷凝集素症で有効であったとの報告もある 2)．

リンパ腫に伴うときは原疾患の化学療法が有効である．

マイコプラズマ肺炎に伴う CAD では適切な抗菌薬を投与するが，溶血そのものに対する効果とは別である．経過が自己限定的なので保存療法によって自然経過を待つのが原則である 117)．

(2)慢性寒冷凝集素症の治療

特発性慢性 CAD の長期管理にはしばしば困難が伴う．単クローン性リンパ増殖性疾患との理解に基づいて，メルファラン，クロラムブチル，シクロホスファミドなどのアルキル化薬の少量持続投与や間欠投与，また併用化学療法やステロイド薬との併用を試みることもある 118,119)．シクロホスファミド 300～400mg 静注 週 1 回や，500～600mg＋メチルプレドニゾロン 500mg 2～3 日静注の間欠療法や，インターフェロンαが有効との報告もみられる 120～122)が，効果は一定せず多くは期待できない【Ⅳ】．ダナゾール 600～400mg

を数年間投与し有効であったとの報告もある 123)【Ⅳ】. PNH における血管内溶血の抑制を目的に開発されたヒト化抗Ｃ５モノクローナル抗体エクリズマブ 124)や多発性骨髄腫の治療薬であるボルテゾミブの有効例も報告がある 125). 血中の単クローン性 IgM を除去する目的で，血漿交換や二重濾過法による除去術も一過性の効果を示し、溶血発作時や外科手術前に試みられており 126～128)，外科手術に先立って行うこともあり，手術室の温度管理を厳重に行って成功したとの報告もある．保温の徹底のためには温暖地への転地も考慮される. 補体の古典経路特異的セリンプロテアーゼ C1s に対する抗体製剤の開発が進行中であり，赤血球結合 C3b を介する肝臓での血管外溶血の抑制効果が期待されている 128.5).

a. リツキシマブ単独療法

特発性慢性 CAD に対する抗 CD20 抗体製剤の前方視試験がノルウェーで行われ，期待の持てる成績が報告された 131)【Ⅱb】. リツキシマブを 375mg/m^2 を週 1 回，4 週を 1 コースとして点滴静注した．27 例に計 37 コース投与し，14/27 例で初回コースで反応があり，再投与では 6/10 が反応し，全体の有効率は 54%であった．効果持続は中央値 11 ヵ月であった．反応予測因子は明らかでなかった．強い副作用はなく，再投与でも有効である．この有効率と持続期間は濾胞性リンパ腫やほかの CD20＋B 細胞リンパ腫と類似のものである．ベルギーの多施設共同研究では，特発性慢性 CAD に対するリツキシマブによる治療で，60%近くの有効率と 10%前後の完全寛解が報告されている 105)．CAD に対する一次治療に推奨する意見もあるが 129)，効果は一過性であり，継続投与が必要である 130)．寒冷凝集素症の貧血は重篤でないことが多く，症例の寿命は平均余命と変わらないことから 132)，適応については慎重な判断が求められる．

プレドニン併用の低用量リツキシマブ治療では，温式 AIHA よりも劣るが，1 年後の有効率 50%と報告されている 91).

b. リツキシマブ＋フルダラビン併用療法

特発性慢性 CAD の治療として，フルダラビン経口投与を併用したリツキシマブ治療により 76%の有効率と 21%の完全寛解が報告されている 133)．リツシシマブ単独療法に抵抗性の症例にも有効であった．しかしながら，血液毒性，好中球減少，感染などの有害事象が多く，症例毎にリスクを考慮して適応を判断する必要がある．

(3) PCH の治療

小児で急性発症する PCH は寒冷曝露との関連が明らかでないが，保温の必要性は同様である．急性溶血期を十分な支持療法で切り抜ける．溶血の抑制に副腎皮質ステロイド薬が用いられ，有効性は高いとされる．小児 PCH での摘脾について十分な成績はないが，積極的な考慮を要する状況もまた少ない．貧血の進行が急速なら赤血球輸血も必要となる．DL 抗体は P 特異性を示すことが多く，供血者赤血球は大多数が P 陽性なので溶血の悪化を招くおそれもある．急性腎不全では血液透析も必要となる．ステロイド不応性の PCH にエクリズマブ投与が試みられたが無効であった 134)．ステロイド不応の PCH(64 歳女性)例でリツキシマブ投与が有効であったとの報告がある 134.5).

10. 臨床経過

AIHA 患者の経過・予後の規定要因は多様で，単一の所見で判断することはできない．これは集団として扱う場合のことであって，個々にみれば経過や予後をある程度予測することは可能である．しかし，内外の諸家も指摘するように，AIHA の outlook は unpredictable であり 7)，初診時の病像や所見から経過・予後を確実に判断することは難しい【Ⅲ】. 臨床的な重症度も多くの要因を考慮して総合的に判断せざるを得ない 135).

1) 温式 AIHA

一般論として，小児と成人では臨床経過に顕著な差がみられる．

⑴　小児例の臨床経過

小児の AIHA は概して急性一過性の経過をとり，しばしばヘモグロビン尿を呈するが，多くは 3 ヵ月までに自己限定的に終息する．その傾向は，感染に引き続く幼少児の場合に顕著であり，年長児～思春期では成人に類似して慢性経過をとる例が増加する 136，141)．急性型の 70%は補体型の Coombs 陽性でステロイド薬によく反応するが，慢性型では 85%が IgG＋補体でステロイド反応性は一定しない．死亡率は 10%程度で慢性型による 142，143)．先行感染を持つものが半数で，温式 AIHA では猩紅熱，ムンプス，インフルエンザ，ワクチン接種などが，冷式では肺炎，中耳炎があげられるが軽微な上気道感染も多いとされる．小児 AIHA では摘脾も有効性が高いが 136)，成人例よりもやや死亡率が高い(1.7% vs 1.3%)との報告もあり 137)，他の治療法が推奨されてきている 74，138，139)．

2011 年，フランス全土(26 施設)の小児 AIHA 患者 265 例の観察研究が報告された 140)．診断時の年齢は中央値で 3.8 歳．74%が直接 Coombs 試験で IgG±C3d 陽性．8%に血縁関係があり，第 1 度近親者の 15%に免疫疾患を認めた．60%で発症前に発熱や体調不良を認め，31%に脾腫，19%に肝腫大を認めた．病初期の網赤血球減少が 39%に認められた．Evans 症候群の合併は 37%．感染後の AIHA 発症は 10%，免疫疾患に続発した AIHA は 53%，特発性 AIHA は 28%であった．診断から 3 年間(中央値)の観察期間で，4%が死亡し，28%が治療依存性，39%は完全寛解状態であった．多変量解析で，IgG クームス陽性が無再発生存率のリスク因子であった．一方，C3d のみ陽性の 2 年後の寛解率は 71%であった．

⑵　成人例の臨床経過【Ⅲ】

成人の特発性温式 AIHA は多くが慢性経過をとるが，急性と考えられるものもある．しかし発症・診断時に急性・慢性を的確に予測することは困難である．慢性ではしばしば悪化や再燃がみられ，それを反復する．数年以上の経過中にほかの自己免疫疾患が加わって免疫異常のスペクトルが広がったり，SLE への移行を示すことがある．また，隠れた基礎病態が顕性化したり，悪性リンパ腫を発症することもある 144)．病像移行は 10～20 年までに約 30%にみられ，半数以上が SLE であった 145,146)．リンパ腫の出現に関して 107 例（特発性 67，続発性 40）の追跡で 19 例（18%）を認め，その期間は中央値 26.5 ヵ月（9～76 ヵ月）で，高年齢，自己免疫疾患の存在，単クローン性 IgM 陽性がリスク因子とする報告がある 147)．特発性 AIHA 308 例の後方視研究では，再発リスク因子として重症貧血、血栓症のリスクとして発症時の重症貧血や血管内溶血や脾摘，生命予後リスクとして重症感染症、急性腎不全、Evans 症候群合併、4 種類以上の多治療が示されている 148)．

AIHA の長期経過を前方視的に追跡した成績は多くない．小児を含む特発性 AIHA を前述の治療計画によって管理したときの成績では 135,149)，ステロイド薬大量単独で初期治療を行い，観察期間が平均 3.8 年の 94 例では，①治療中止またはステロイド薬微量投与で直接 Coombs 試験陰性化が 1 年以上持続し，溶血の再発を認めない（治癒）：47.9%，②直接 Coombs 試験は問わず，維持量以下のステロイド薬で寛解状態が安定して続く（血液学的寛解）：23.4%，③維持量以上のステロイド薬が必要か溶血の悪化・再燃を繰り返す（部分寛解または非寛解）：20.2%，④診断/治療から 1 年以内に死亡（早期死亡）：8.5%，であった．また，後方視的に収集した別の集団で 10 年以上追跡した生存中の症例について最終時点で病態の活動性は，①治癒と判定が 14%，②Coombs 試験は陽性が持続するが血液学的寛解状態を維持が 61%，③部分寛解・非寛解状態が 25%であった．治療の継続状況は，①薬物治療を中止が 40%，②継続中が 60%で，主としてステロイド薬の少量以上の投与であった．また，70～75%は年齢に応じたほぼ正常な日常生活が可能であった 145,146)．特発性温式 AIHA はステロイド薬の長期投与に耐えられるときは，ステロイド薬単独によって短期のみならず長期管理も可能なことを示すが，そうでない場合の最善の管理法がどのようなものかは明確でない．

AIHA 症例にみる合併症の多くは疾患自体によるものより，ステロイド薬や免疫抑制薬の長期使用に関連するものがほとんどで，重症感染，消化性潰瘍，心血管障害，脳血管障害，肥満，糖尿病 150)，高血圧，血栓性静脈炎 151)，骨粗鬆症，大腿骨頭壊死，出血傾向などがあり，これらは死因としても重要である．

2) 寒冷凝集素症

感染後では 2〜3 週の経過で消退し再燃しない．リンパ増殖性疾患に続発するものは基礎疾患によって予後は異なるが，この場合でも溶血が管理の中心となることは少ない．

慢性特発性 CAD は基本的に高齢者に多く予後は楽観できないものの，自然寿命を著しく短縮するとは考えにくいとする報告もある 155)．良性単クローン性疾患と理解され，悪性リンパ増殖性疾患とは区別されるものであったが、ほかのクローン性疾患と同様，新たな変異が加わって病像が変化し，悪性リンパ腫や慢性リンパ性白血病，マクログロブリン血症などの性格が明らかとなることがある．最近の報告では，慢性特発性 CAD の 75%に B 細胞性腫瘍（約半数にリンパ形質細胞性リンパ腫（LPL））が認められることから，特発性と思われる症例でも可能ならば免疫固定電気泳動で M 蛋白の有無や，骨髄穿刺・骨髄生検を施行してリンパ腫様 B 細胞増殖の有無を確認しておくことが望ましい 152,153,154)【Ⅲ】．

3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症

小児の感染後性の PCH は発症から数日ないし数週で消退する 64)．強い溶血による障害や腎不全を克服すれば一般に予後は良好であり，慢性化や再燃をみることはない 63)．梅毒に伴う場合の多くは駆梅療法によって溶血の軽減や消退をみる 2,3)．

4) 温式 AIHA での Coombs 試験の陰性化

直接 Coombs 試験は温式 AIHA の病態を端的に反映する指標であり，その陰性化は多くの場合溶血病態がサブクリニカルなレベルに鎮静化したことを示す．前方視研究の温式 AIHA 全体では 1 年までに約 40%で陰性化がみられ，さらに年単位の後に陰性化する例もある（図 7)33,145)．陰性化しなくても次第に溶血が鎮静化することも稀でない．特発性 AIHA での直接 Coombs 試験陰性化は 1.5 年で 40%，5 年で 50%，8 年で 62%である 135)．直接 Coombs 試験の陰性化に関連する要因を検討すると，診断/治療から 1.5 年までの陰性化については，発症の仕方（急激発症），発症年齢（若年者），性別（女性），間接 Coombs 試験（陰性）が有意であった（図 8）33)．しかし，5 年以上経過すると年齢層によらず陽性率は 40〜50%の範囲に収斂するようにみえる．グロブリン種と陰性化率の関係では，IgG＋補体が最も陰性化しにくく 27%，IgG 単独が 43%，補体のみ 43%，広スペクトル抗血清のみ 82%であった 145)．

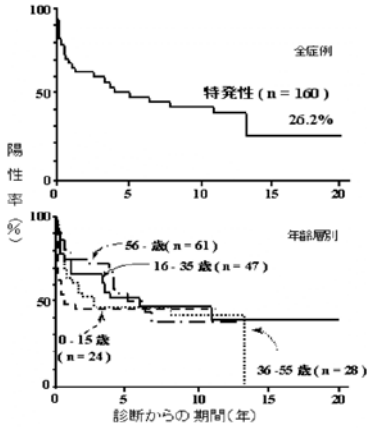


図 7　特発性温式 AIHA における直接 Coombs 試験の陰性化：上段は全症例，下段は年齢層別に示した 33,145)．

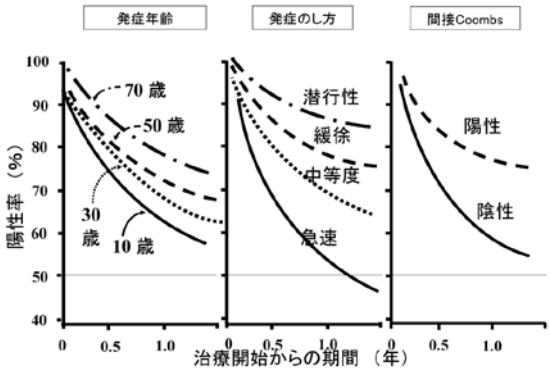


図 8　直接 Coombs 試験の陰性化に関連する要因：特発性温式 AIHA で治療から 1.5 年までの陰性化について検討した 33)．

11．長期予後と自然歴

温式 AIHA の前方視症例集団で得られた生存率曲線を特発性（図 9）と続発性（図 10）に分けて示す．特発性の発症/診断から 5 年後の生存率は約 80%である．続発性では 3 年までに約 50%の死亡が記録される．特発性では年齢が予後因子として重要で，高齢者の予後は相対的に不良である．続発性では基礎疾患が主要な因子となる．後方視研究と前方視研究の 2 つの症例集団は，年齢構成やステロイド薬の使用量に差があるが，それらの追跡調査の結果をまとめて表 5 に対比して示す 145,147)．

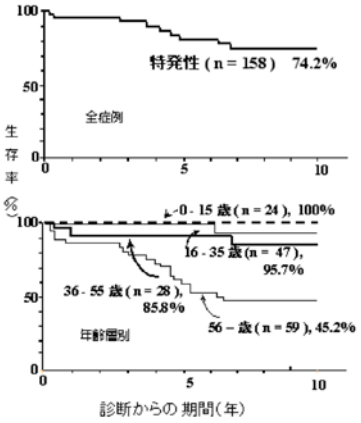


図 9　特発性温式 AIHA の生存率曲線：
上段は全症例，下段は年齢層別に示した 147)．

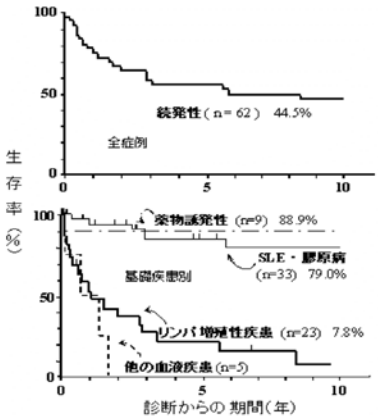


図 10　続発性温式 AIHA の生存率曲線：
上段は全症例，下段は基礎疾患別に示した(147)．

表 5　温式 AIHA の後方視研究と前方視研究の二つの症例集団の追跡調査成績の比較(147)

	コホート 1 (後方視)	コホート 2 (前方視)
1. 症例数	185(特発性152,続発性33)	223(特発性160,続発性63)
2. 集団の特徴 （特発性）	若年(平均34.2歳)、女性優位 治療計画設定なし	高齢(平均43.4歳)、性差なし 治療計画設定あり
3. 初期プレドニゾロン	30 mg/日	60 mg/日
4. 観察期間 （平均）	9.67年	4.83年
5. 死亡例数	75 (40.5%) (特発性53, 続発性22)	63 (28.3%) (特発性33, 続発性30)
6. 生存率 （特発性） (K-M法) 全症例 (56歳以上)	2年; 90% (70%) 5年; 80% (50%) 10年; 70% (45%) 20年; 60% (30%)	2年; 95% (85%) 5年; 80% (60%) 10年; 74% (45%) 20年; — (-)
7. 直接Coombs試験の陰性化率 （特発性） (K-M法) 全症例 (56歳以上)	2年; 15% (15%) 5年; 25% (23%) 10年; 35% (40%) 20年; 45% (-)	2年; 35% (25%) 5年; 48% (47%) 10年; 55% (62%) 20年; — (-)
8. 摘脾実施例数(特発性)	24例(15.8%)*	20例(12.5%)
9. 免疫抑制薬使用例数 （特発性）	55例(36.2%)*	33例 (20.6%)
10. 病像移行 (K-M法) （特発性）	29.6% (25年まで)	27.8% (11年まで)
11. 最終観察時の 血液学的状態 （特発性の生存例）	治癒14%, 寛解61%, 部分寛解18%, 非寛解6%*	治癒32%, 寛解43%, 部分 寛解18%, 非寛解7%
12. 最終観察時の生活状況 （特発性の生存例）	普通53%, 軽作業15%, 不要介助6%, 要介助2%, 休養8%, 入院16%	普通72%, 軽作業5%, 不要介助7%, 要介助2%, 休養2%, 入院11%

* のデータは昭和62年度の追跡調査時のもの

前方視研究では，特発性 159 例のうち，3〜4 年までの死亡は 20 例（8%）であり，うち 1 年以内の死亡は 9 例，1 年以上経過後が 11 例であった．死亡の 15/20 例は 60 歳以上であった．早期死亡は感染症など治療と関連する合併症によるものが目立ち，1 年以上経過後では悪性腫瘍，事故など原疾患や治療との関連が希薄な原因が増加した 135,149)．疾患や治療との関連が薄い死亡例を除くと，6.5 年後の生存率は 85%であった【Ⅲ】.

日本の温式 AIHA 症例を長期にわたって追跡することによって得られた成績の概要を図 11 に示す.温式 AIHA の臨床経過は画一的でなく，極めて幅広くまた多様性に富み，複雑な自然歴を持つと考えられる【Ⅲ】．数年の経過で観察される病態の推移を統計的にパス解析によって検討しても，診断時の臨床病態と患者背景などの指標からその後の経過および到達する血液学的な最終像を的確に予測することは困難とせざるを得ない 147)．

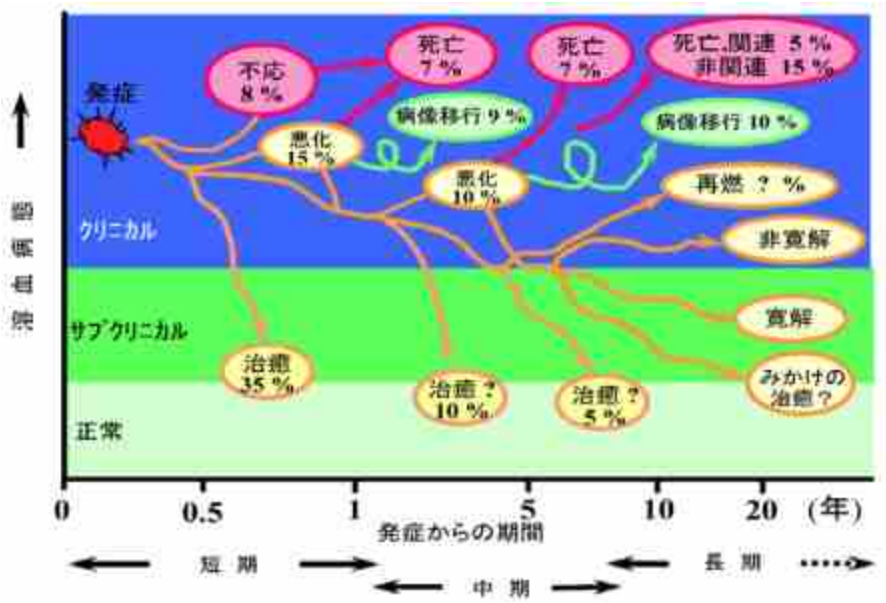


図 11　特発性温式 AIHA の長期経過と自然歴:前方視集団の追跡調査で得られた成績の概要をまとめた 145,147)．
図右端の非寛解，寛解，みかけの治癒は 10 年以上生存した症例のそれぞれ 25%，60%，15%である．

12．今後の課題と将来展望

1）病態論・病因論

1970 年代には自己抗体の性状や補体の関与などの免疫病態，受容体を通した貪食機序などが解明された．1980 年代には免疫応答におけるリンパ球亜集団や受容体，免疫グロブリンの分子遺伝学が展開され，自己免疫・免疫寛容の本態へと焦点が移された．1990 年代には AIHA に関連しても，FAS-FAS ligand 系の遺伝子異常による動物モデルと対応するヒトでの病態（Canale-Smith 症候群，autoimmune lymphoproliferative syndrome：ALPS）の発見，MHC-Ⅱ欠損マウスや IL2 欠損マウスでの AIHA 発症，マウスにおける自己反応性 B 細胞の証明など重要な発見が相次いだ．また，自己抗体が認識する赤血球抗原の検索により，Rh 蛋白，バンド 3，グリコフォリン A などとの関連が明らかとなり，特に Rh 蛋白上のエピトープが明らかにされ，患者 T リンパ球には Rh ペプチドに反応する亜群が存在することも示された.最近では、炎症性サイトカインの IL-17 や B 細胞活性化因子 BAFF と AIHA の病勢との相関など、病因解明の基礎となる重要な知見が集積されつつある．多様な病因・病態経路が最終的に合流して共通経路となり疾患としての AIHA が成立するのであろう．基

礎的側面の解明は新しい治療アプローチの開発を可能にすると期待される.

2) 治療法の評価と臨床研究

副腎皮質ステロイド薬をはじめ，シクロホスファミド，シクロスポリン，フルダラビンやクラドリビン，ミコフェノレートなどのプリン拮抗薬，抗 CD52 抗体（Campath-1H），抗 CD20 抗体（リツキシマブ）などはそれぞれにある程度限定されたターゲットを持ち，免疫系に作用する薬剤であるが，AIHA の治療薬としての評価はまだ行われていない．臨床応用には，まず適切な評価と位置づけがなされなければならない.本症のようにuncommon diseaseとされる疾患での治療法の評価には,多施設共同による前方視臨床研究が欠かせない.着実にエビデンスを重ねる息の長い努力が必要になる．諸刃の剣としての得失を慎重に測りながら進める賢明さも求められる．その点で，引用した新しい治療法の評価成績が，米国，欧州で比較的短期間のなかになされていることに注目する必要があると思われる．今後は，PNH における治療研究のように，国際協調を視野においた臨床研究に取り組む姿勢も考慮べきと考えられる.

参考文献

注：引用文献のうち報告書としたものは，厚生省特定疾患溶血性貧血調査研究班 昭和 49～51 年度（班長 三輪史朗），厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 昭和 52～57 年度（班長 内野治人），同 昭和 58～62 年度（班長 前川 正），同 昭和 63～平成 4 年度（班長 野村武夫），同 平成 5 ～7 年度（班長 溝口秀昭），厚生省特定疾患血液系疾患調査研究班特発性造血障害分科会　平成 8 ～10 年度（分科会長 溝口秀昭），厚生科学研究費補助金特発性造血障害に関する研究班　平成 11～13 年度（班長 小峰光博），厚生労働科学研究費補助金特発性造血障害に関する調査研究班　平成 14～16 年度（班長 小峰光博），厚生労働科学研究費補助金特発性造血障害に関する調査研究班　平成 17～19 年度（班長 小澤敬也），厚生労働科学研究費補助金特発性造血障害に関する調査研究班　平成 20～21 年度（班長 小澤敬也）の年次研究業績報告書または総括・分担研究報告書を指す.

1) 小峰光博:後天性溶血性貧血-2) 免疫性溶血性貧血. 三輪血液病学（浅野茂隆，池田康夫，内山卓：編），文光堂，東京，p1181-1227，2006.

2) Dacie J: The Haemolytic Anaemias, Vol 3 : The Autoimmune Haemolytic Anaemias, 3rd Ed, Churchill Livingstone, Tokyo, 1992.

3) Petz LD, Garratty G: Immune Hemolytic Anemias, 2nd Ed, Churchill Livingstone, New York, 2004.

4) 三輪史朗:総括研究報告 昭和 49 年度報告書，p1-4，1975.

5) 前川　正:溶血性貧血分科会長報告 平成 2 年度報告書，p64-70，1991.

6) 小峰光博:総括研究報告 平成 16 年度報告書，2005.

7) Dacie JV, Worlledge SM: Autoimmune hemolytic anemia. Prog Hematol 1969; 7:82-119.

8) Engelfriet CP, Overbeeke MAM, von dem Borne AEG Kr: Autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 1992; 29:3-12.

9) Shulman IA, Branch DR, Nelson JM, et al: Autoimmune hemolytic anemia with both cold and warm atuoantibodies. JAMA 1985; 253:1746-1748.

10) Kajii E, Miura Y, Ikemoto S: Characterization of autoantibodies in mixed-type autoimmune hemolytic anemia. Vox Sang 1991; 60:45-52.

11) Mayer B, Yurek S, Kiesewetter H, et al: Mixed-type autoimmune hemolytic anemia : Differential diagnosis and a critical

review of reported cases. Transfusion 2008; 48:2229-2234.

12) Worlledge SM: The interpretation of a positive direct antiglobulin test. Br J Haematol 1978; 39:157-162.

13) Gorst DW, Rawlinson VI, Merry AH, et al: Positive direct antiglobulin test in normal individuals. Vox Sang 1980; 38:99-105.

14) Quinquenel A, Al Nawakil C, Baran-Marszak F, et al: Old DAT and new data: Positive direct antiglobulin test identifies a subgroup with poor outcome among chronic lymphocytic leukemia stage A patients. Am J Hematol 2015; 90:E5-8.

15) Jones SE: Autoimmune disorders and malignant lymphoma. Cancer 1973; 31:1092-1098.

16) Xiros N, Binder T, Anger B, et al: Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease. Eur J Haematol 1988; 40:437-441.

17) McGinniss MH, Macher AM, Rook AH, et al: Red cell autoantibodies in patients with acquired immune deficiency syndrome. Transfusion 1986; 26:405-409.

18) Taniguchi S, Shibuya T, Morioka E, et al: Demonstration of three distinct immunological disorders on erythropoiesis in a patient with pure red cell aplasia and autoimmune haemolytic anaemia associated with thymoma. Br J Haematol 1988; 68:473-477.

19) Mufti GJ, Figes A, Hamblin TJ, et al: Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes : I. Serum immunoglobulins and autoantibodies. Br J Haematol 1986; 63:143-147.

20) Cobo F, Pereira A, Nomdedeu B, et al: Ovarian dermoid cyst-associated autoimmune hemolytic anemia : A case report with emphasis on pathogenetic mechanisms. Am Clin Pathol 1996; 105:567-571.

21) Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK: Erythrocyte autoantibodies, autoimmune hemolysis and pregnancy. Vox Sang 1982; 43:169-176.

22) Ahmed KY, Nunn G, Brazier DM, et al: Hemolytic anemia resulting from autoantibodies produced by the donor's lymphocytes after renal transplantation. Transplantation 1987; 43:163-164.

23) Garratty G: Drug-induced immune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009;73-79.

24) Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL: One center's experience : The serology and drugs associated with druginduced immune hemolytic anemia : A new paradigm. Transfusion 2007; 47:697-702.

25) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性貧血, 平成 19 年 6 月, 厚生労働省. http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0706004. pdf.

26) Myint H, Copplestone JA, Orchard J, et al: Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 1995; 91:341-344.

27) Johnson S, Smith AG, Loffler H, et al: Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia : The French Cooperative Group on CLL. Lancet 1996; 347:1432-1438.

28) Young PP, Uzieblo A, Trulock E, et al: Autoantibody formation after alloimmunization : Are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? Transfusion 2004; 44:67-72.

29) Ahrens N, Pruss A, Mayer B, et al: Association between alloantibody specificity and autoantibodies to red blood cells.

Transfusion 2008; 48:20-24.

29.5) 難病情報センター　病気の解説・診断基準・臨床調査個人票 61　自己免疫性溶血性貧血
http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089910.pdf

30) 三輪史朗, 野見山一生, 青木国雄, ほか:溶血性貧血に関する全国疫学調査. 日本医事新報 1976;2746:24-31.

31) 大野良之:溶血性貧血. 平成 11 年度報告書（特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班), p31-88, 2000.

32) 小峰光博, 佐藤貞夫, 八代邦彦, ほか:溶血性貧血患者の全国実態調査 第 2 報. 遺伝性球状赤血球症と免疫性溶血性貧血の臨床病態. 昭和 50 年度報告書, p41-55, 1976.

33) 前川　正, 小峰光博, 成内秀雄, ほか:自己免疫性溶血性貧血の多施設共同プロスペクティブ研究−追加症例を含めた 250 例での成績. 昭和 62 年度報告書, p206-207, 1988.

34) Hadnagy C: Agewise distribution of idiopathic cold aglutinin disease. Gerontol 1993; 26:199-201.

35) 恒松徳五郎, 神奈木玲児:本邦における非梅毒性の発作性寒冷血色素尿症 (PCH) の現況について. 昭和 59 年度報告書, p485-493, 1985.

36) 前川　正, 小峰光博, 新井利政, ほか:自己免疫性溶血性貧血の臨床病態・予後に関する追加成績と発作性寒冷ヘモグロビン尿症, 寒冷凝集素症の臨床病態. 昭和 53 年度報告書, p115-127, 1979.

37) Drappa J, Vaishnaw AK, Sullivan KE, et al: Fas gene mutations in the Canale-Smith syndrome, an inherited lymphoproliferative disorder associated with autoimmunity. N Engl J Med 1996; 335:1643-1649.

38) Barker RN, Hall AM, Standen GR, et al: Identification of T-cell epitopes on the Rhesus polypeptides in autoimmune hemolytic anemia. Blood 1997; 90:2701-2715.

39) Mqadmi A, Zheng X, Yazdanbakhsh K: CD4＋CD25＋regulatory T cells control induction of autoimmune hemolytic anemia. Blood 2005; 105:3746-3748.

40) Xu L, Zhang T, Liu Z, et al: Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia. Exp Hematol 2012; 40:994-1004.

41) Hall AM, Zamzami OM, Whibley N, et al: Production of the effector cytokine interleukin-17, rather than interferon-γ, is more strongly associated with autoimmune hemolytic anemia. Haematologica 2012; 97:1494-1500.

41.5) Xu ZZ, Zhao BB, Xiong H, Wei BW, Wang YF. Serum BAFF and APRIL levels in patients with autoimmune hemolytic anemia and their clinical significance. Int J Hematol 2015; 102:394-400.

42) Engelfriet CP, von dem Borne AEG: Autoimmune haemolytic anaemia : Serological and immunological characteristics of the autoantibodies : Mechanisms of cell destruction. Ser Haematol 1974; 7:328-347.

43) von dem Borne AEG Kr, Beckers D, van der Meulen FW, et al: IgG4 autoantibodies against erythrocytes, without increased haemolysis : A case report. Br J Haematol 1977; 37:137-144.

44) Rosse WF, Adams JP: The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. Blood 1980; 56:409-416.

45) Schreiber AD, Herskovitz BS, Goldwein M: Low-titer cold-hemagglutinin disease : Mechanism of hemolysis and response to

corticosteroids. N Engl J Med 1977; 296:1490-1494.

45.5) Lahav M, Rosenberg I, Wysenbeek AJ : Steroid-responsive idiopathic cold agglutinin disease: a case report. Acta Haematol 1989; 81:166-168.

46) Chaplin HJ: Immune Hemolytic Anemias, Churchill Livingstone, New York, 1985.

47) Silberstein LE, Berkaman EM, Schreiber AD: Cold hemagglutinin disease associated with IgG cold-reactive antibody. Ann Intern Med 1987; 106:238-242.

47.5) Hagiwara K, Kamesaki T, Kakimoto T, Fukushima K, Tamaki T. Long-term follow-up of non-syphilitic paroxysmal cold hemoglobinuria in an adult. Ann Hematol. 2016; 95:1547-1549.

48) Leddy JP, Falany JL, Kissel GE, et al: Erythrocyte menbrane proteins reactive with human (warm-reacting) anti-red cell autoantibodies. J Clin Invest 1993; 91:1672-1680.

49) 梶井英治: 最新 血液型学, 南山堂, 東京, 1998.

50) Iwamoto S, Kamesaki T, Oyamada T, et al: Reactivity of autoantibodies of autoimmune hemolytic anemia with recombinant rhesus blood group antigens or anion transporter band3. Am J Hematol 2001; 68:106-114.

51) Janvier D, Lam Y, Lopez I, Elakredar L, et al: A major target for warm immunoglobulin G autoantibodies: the third external loop of Band 3. Transfusion 2013; 53:1948-1955.

52) Gilliland BC: Coombs-negative immune hemolytic anemia. Semin Hematol 1976; 13:267-275.

53) Rosse WF: The detection of small amounts of antibody on the red cell in autoimmune hemolytic anemia. Ser Hematol 1974; 7:358-366.

54) Dubarry M, Charron C, Habibi B, et al: Quantitation of immunoglobulin classes and subclasses of autoantibodies bound to red cells in patients with and without hemolysis. Transfusion 1993; 33:466-471.

55) 梶井英治, 小山田隆, 近江俊徳, ほか: 直接抗グロブリン試験陰性の自己免疫性溶血性貧血. 厚生省研究班平成 7 年度報告書, p208-209, 1996.

56) Kamesaki T, Oyamada T, Omine M, et al: Cut-off value of red-blood-cell-bound IgG for the diagnosis of Coombsnegative autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol 2009; 84:98-101.

56.5) 亀崎豊実. カラム法直接クームス試験を利用したクームス陰性自己免疫性溶血性貧血の網羅的診断法の開発. 日本輸血細胞治療学会誌. 2016; 62:306.

57) Kamesaki T, Toyotsuji T, Kajii E: Characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia: a study of 154 cases. Am J Hematol 2013; 88:93-96.

58) 広津卓夫, 千葉博胤, 赤塚順一: 急性後天性溶血性貧血 (Lederer の貧血) の 5 例. 小児科臨床 1975;28:217-224.

59) 前川　正, 小峰光博, 成内秀雄, ほか: 自己免疫性溶血性貧血のプロスペクティブ研究集計成績 (昭和 59 年度報告書), p447-465, 1985.

60) 前川　正, 小峰光博, 成内秀雄, ほか: 自己免疫性溶血性貧血のプロスペクティブ研究集計成績：昭和 59～60 年度追加解析. 厚生省研究班昭和 60 年度報告書, p343-350, 1986.

61) Evans RS, Duane RT: Acquired hemolytic anemia : I. The relation of erythrocyte antibody production to activity of the disease, Ⅱ. The significance of thrombocytopenia and leukopenia. Blood 1949; 4:1196-1213.

62) Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK: Autoimmune haemolysis associated with Donath-Landsteiner antibodies. Acta Haematol 1982; 68:268-277.

63) Wolach B, Heddle N, Barr RD, et al: Transient Donath-Landsteiner haemolytic anaemia. Br J Haematol 1981; 48:425-434.

64) Sabio H, Jones D, McKie VC: Biphasic hemolysin hemolytic anemia : Reappraisal of an acute immune hemolytic anemia of infancy and childhood. Am J Hematol 1992; 39:220-222.

65) 小峰光博, ほか: 遺伝性球状赤血球症と免疫性溶血性貧血症例における診断時 Reticulocyte Production Index について. 昭和51年度報告書, p429-432, 1977.

66) Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA: Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia : Analysis of 109 cases. Blood 1987; 69:820-826.

67) Bessman JD, Banks D: Spurious macrocytosis, a common clue to erythrocyte cold agglutinins. Am J Clin Pathol 1980; 74:797-800.

68) Hernandez JA, Steane SM: Erythrophagocytosis by segmented neutrophils in paroxysmal cold hemoglobinuria. Am J Clin Pathol 1984; 81:787-789.

69) 刈米重夫: 貧血のラジオアイソトープによる診断. 内科 Mook 33, 貧血内野治人 (編), p34-51, 1987.

70) Kamesaki T, Kajii E: Prevalence of Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia associated with RBC-bound IgM and IgA. 臨床血液 2013;54:445.

71) Petz LD: Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. Blood Rev 2008; 22:1-15.

72) Murphy S, LoBuglio AF. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 1976;13:323-324.

73) Lechner K, Jäger U: How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood 2010;116:1831-1838.

74) Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Haematologica 2014;99:1547-1554.

74.5) Barcellini W. Current treatment strategies in autoimmune hemolytic disorders. Expert Rev Hematol 2015; 8:681-691.

75) Meyer O, Stahl D, Beckhove P, et al: Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. Br J Haematol 1997; 98:860-862.

76) 日本肝臓学会編『B型肝炎治療ガイドライン』http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b

77) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 骨粗鬆症, 平成21年5月, 厚生労働省
http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0905013.pdf.

78) 重篤副作用疾患別対応マニュアル　ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死, 平成21年5月, 厚生労働省
http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0905012.pdf.

79) 前川　正, 小峰光博, 宮尾誠一, ほか: 自己免疫性溶血性貧血における摘脾とその問題点. 昭和55年度報告書, p316-324, 1981.

80) Rosen M, Brody F, Walsh RM, et al: Outcome of laparoscopic splenectomy based on hematologic indication. Surg Endosc 2002; 16:272-279.

81) Newland A, Provan D, Myint S: Preventing severe infection after splenectomy. BMJ 2005; 331:417-418.

82) Krauth MT, Lechner K, Neugebauer EA, et al: The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention-an unresolved issue. Haematologica 2008; 93:1227-1232.

83) Sokol RJ, Hewitt S, Booker DJ, et al: Patients with red cell autoantibodies : Selection of blood for transfusion. Clin Lab Haematol 1988; 10:257-264.

84) Salama A, Berghofer H, Mueller-Eckhardt C: Blood transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. Lancet 1992; 340:1515-1517.

84.5) Park SH, Choe WH, Kwon SW. Red blood cell transfusion in patients with autoantibodies: Is it effective and safe without increasing hemolysis risk? Ann Lab Med 2015; 35:436-444.

85) Ness PM: How do I encourage clinicians to transfuse mismatched blood to patients with autoimmune hemolytic anemia in urgent situations? Transfusion 2006; 46:1859-1862.

86) Petz LD: A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2004; 124:712-716.

86.5) Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serologic findings in autoimmune hemolytic anemia associated with immunoglobulin M warm autoantibodies. Transfusion 2009; 49:235-242.

86.6) Chao MP, Hong J, Kunder C, Lester L, Schrier SL, Majeti R. Refractory warm IgM-mediated autoimmune hemolytic anemia associated with Churg-Strauss syndrome responsive to eculizumab and rituximab. Am J Hematol 2015; 90:78-81.

87) Liew YW, Duncan N: Polyethylene glycol in autoadsorption of serum for detection of alloantibodies. Transfusion 1995; 35:713.

88) 会告Ⅷ 赤血球型検査（赤血球系検査）ガイドラインについて. 日本輸血学会雑誌 2003;49:398-402.

89) Shirey RS, Boyd JS, Parwani AV, et al: Prophylactic antigen-matched donor blood for patients with warm autoantibodies : An algorithm for transfusion management. Transfusion 2002; 42:1435-1441.

90) El Kenz H, Efira A, Le PQ, et al: Transfusion support of autoimmune hemolytic anemia: how could the blood group genotyping help? Transl Res 2014; 163:36-42.

91) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al: Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. Blood 2012; 119:3691-3697.

92) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al: Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. Eur J Haematol 2013; 91:546-551.

93) Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al: A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2013; 163:393-399.

93.1) Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). Am J Hematol. 2016 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27696475.

93.2) Habermann TM. Is rituximab one for all ages and each sex? Blood 2014; 123:602-603.

93.3) Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. Blood 2015; 125:3223-3229.

94) Moyo VM, Smith D, Brodsky I, et al: High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. Blood 2002; 100:704-706.

94.5) Thabet AF, Faisal M. Pulse cyclophosphamide therapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia: a new perspective. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014; 30:313-318.

95) Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, et al: Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia : Results in 73 patients. Am J Hematol 1993; 44:237-242.

96) Pignon J-M, Poirson E, Rochant H: Danazol in autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 1993 ; 83 : 343-345.

97) Emilia G, Messora C, Longo G, et al: Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. Br J Haematol 1996; 93:341-344.

98) Liu H, Shao Z, Jing L, et al: The effectiveness of cyclosporin A in the treatment of autoimmune hemolytic anemia and Evans syndrome. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2001; 22:581-583.

99) Smith JW, Weinstein R: For The AABB Hemapheresis Committee KL ; AABB Hemapheresis Committee ; American Society for Apheresis : Therapeutic apheresis : A summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. Transfusion 2003; 43:820-822.

99.1) Ruivard M, Tournilhac O, Montel S, et al. Plasma exchanges do not increase red blood cell transfusion efficiency in severe autoimmune hemolytic anemia: a retrospective case-control study. J Clin Apher 2006; 21:202-206.

99.5) Li BJ, Yuan X, Jiang YJ, Ning-Li, Shu XW, Liu KL. Retrospective analysis of 30 severe autoimmune hemolytic anemia patients treated by whole blood exchange transfusion. Transfusion 2015; 55:2231-2237.

100) Ahn YS, Harrington WJ, Byrnes JJ, et al: Treatment of autoimmune hemolytic anemia with vinca-loaded platelets. JAMA 1983 ; 249 : 2189-2194.

101) Shvidel L, Sigler E, Shtalrid M, et al: Vincristine-loaded platelet infusion for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and chronic immune thrombocytopenia : Rethinking old cures. Am J Hematol 2006; 81:423-425.

102) Scaradavou A, Bussel J: Evans syndrome. Results of a pilot study utilizing a multiagent treatment protocol. J Pediatr Hematol Oncol 1995; 17:290-295.

102.5) Miano M. How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children. Br J Haematol 2016; 172:524-534.

102.6) Miano M, Scalzone M, Perri K, Palmisani E, Caviglia I, Micalizzi C, Svahn J, Calvillo M, Banov L, Terranova P, Lanza T, Dufour C, Fioredda F. Mycophenolate mofetil and Sirolimus as second or further line treatment in children with chronic refractory Primitive or Secondary Autoimmune Cytopenias: a single centre experience. Br J Haematol 2015; 171:247-253.

103) Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al: Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. Blood 2003; 101:3857-3861.

104) Webster D, Ritchie B, Mant MJ: Prompt response to rituximab of severe hemolytic anemia with both cold and warm

autoantibodies. Am J Hematol 2004; 75:258-259.

105) Garvey B: Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. Br J Haematol 2008 ; 141 : 149-169.

106) Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, et al: Rituximab in autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura : A Belgian retrospective multicentric study. J Intern Med 2009; 266:484-491.

106.5) Mahévas M, Michel M, Vingert B, Moroch J, Boutboul D, Audia S, Cagnard N, Ripa J, Menard C, Tarte K, Mégret J, Le Gallou S, Patin P, Thai L, Galicier L, Bonnotte B, Godeau B, Noizat-Pirenne F, Weill JC, Reynaud CA. Emergence of long-lived autoreactive plasma cells in the spleen of primary warm auto-immune hemolytic anemia patients treated with rituximab. J Autoimmun. 2015; 62:22-30.

107) Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO: Warm autoimmune hemolytic anemia : Recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. Transfus Med Rev 2010; 24:195-210.

108) Rodon P, Breton P, Courouble G: Treatment of pure red cell aplasia and autoimmune haemolytic anaemia in chronic lymphocytic keukaemia with Campath-1H. Eur J Haematol 2003; 70:319-321.

109) Karlsson C, Hansson L, Celsing F, et al: Treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia in Bcell chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab (humanized CD52 monoclonal antibody) . Leukemia 2007; 21:511-514.

110) Kaufman M, Limaye SA, Driscoll N, et al: A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2009; 50:892-899.

110.5) Laurenti L, Tarnani M, Efremov DG, et al. Efficacy and safety of low-dose alemtuzumab as treatment of autoimmune hemolytic anemia in pretreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2007; 21:1819-1821.

110.6) Osterborg A, Karlsson C, Lundin J. Alemtuzumab to treat refractory autoimmune hemolytic anemia or thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Malig Rep 2009; 4:47-53.

110.7) Quinquenel A, Willekens C, Dupuis J, et al. Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS). Am J Hematol 2015; 90:204-207.

111) Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, et al: Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory autoimmune haemolytic anaemia and autoimmune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2002; 117:712-715.

112) Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, et al: Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory autoimmune cytopenias : A single center preliminary study. Eur J Haematol 2005; 75:60-64.

113) Rao VK, Dugan F, Dale JK, et al: Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome. Br J Haematol 2005; 129:534-538.

114) Kunitomi A, Konaka Y, Yagita M, et al: Humanized anti-interleukin 6 receptor antibody induced long-term remission in a patient with life-threatening refractory autoimmune hemolytic anemia. Int J Hematol 2004; 80:246-249.

115) Nader K, Patel M, Ferber A: Ofatumumab in rituximab-refractory autoimmune hemolytic anemia associated with chronic lymphocytic leukemia: a case report and review of literature. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013; 13:511-513.

116) Arbach O, Funck R, Seibt F, et al: Erythropoietin May Improve Anemia in Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Reticulocytopenia. Transfus Med Hemother 2012; 39:221-223.

116.1) Manda S, Dunbar N, Marx-Wood CR, et al: Ibrutinib is an effective treatment of autoimmune haemolytic anaemia in chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2015; 170:734-736.

116.2) St Bernard R, Hsia CC: Safe utilization of ibrutinib with or without steroids in chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune hemolytic anemia. Ann Hematol 2015; 94:2077-2079.

116.3) Molica S, Levato L, Mirabeli R: Chronic lymphocytic leukemia, autoimmune hemolytic anemia and ibrutinib: a case report and review of the literature. Leuk Lymphoma 2016; 57:735-737.

116.4) Vitale C, Ahn IE, Sivina M, et al: Autoimmune cytopenia in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. Haematoligica 2016; 101:e254-e258.

116.6) Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. Blood 2013; 122:1114-1121.

117) Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. Br J Haematol 2007; 138:422-429.

118) Petz LD: Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. Blood Rev 2008;22:1-15.

119) Worlledge SM, Brain MC, Cooper AC, et al: Immmunosuppressive drugs in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia. Proc R Soc Med 1968;61:1312-1315.

120) O’connor BM, Clifford JS, Lawrence WD, et al: Alpha-interferon for severe cold agglutinin disease. Ann Intern Med 1989; 111:255-256.

121) Rordorf R, Barth A, Nydegger U, et al: Treatment of severe idiopathic cold-agglutinin diseases using interferon-alpha 2b. Schweiz Med Wochenschr 1994; 124:56-61.

122) Hillen HF, Bakker SJ: Failure of interferon-alpha-2b therapy in chronic cold agglutinin disease. Eur J Haematol 1994; 53:242-243.

123) Geffray E, Najman A: Efficacy of danazol in autoimmune hemolytic anemia with cold agglutinins : 4 cases. Presse Med 1992; 26:1472-1475.

124) Roth A, Huttmann A, Rother RP, et al: Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. Blood 2009; 113:3885-3886.

125) Carson KR, Beckwith LG, Mehta J: Successful treatment of IgM-mediated autoimmune hemolytic anemia with bortezomib. Blood 2010; 115:915.

126) McLeod BC: Evidence based therapeutic apheresis in autoimmune and other hemolytic anemias. Curr Opin Hematol 2007;14:647-654.

127) Taft EG, Propp RP, Sullivan SA: Plasma exchange for cold agglutinin hemolytic anemia. Transfusion 1977; 17:173-176.

128) Zoppi M, Oppliger R, Althaus U, et al: Reduction of plasma cold agglutinin titers by means of plasmapheresis to prepare a patient for coronary bypass surgery. Infusionsther Transfusionsmed 1993; 20:19-22.

128.5) Shi J, Rose EL, Singh A, Hussain S, Stagliano NE, Parry GC, Panicker S. TNT003, an inhibitor of the serine protease

C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. Blood 2014; 123:4015-4022.

129) Berentsen S, Tjønnfjord GE: Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. Blood Rev 2012; 26:107-115.

130) Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA: Cold agglutinin disease. Blood 2013; 122:1114-1121.

131) Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al: Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease : A prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood 2004; 103:2925-2928.

132) Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al: Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematologica 2006; 91:460-466.

133) Berentsen S, Randen U, Vagan AM, et al: High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood 2010; 116:3180-3184.

134) Gregory GP, Opat S, Quach H, et al: Failure of eculizumab to correct paroxysmal cold hemoglobinuria. Ann Hematol 2011; 90:989-990.

134.5) Koppel A, Lim S, Osby M, et al: Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. Transfusion 2007; 47:1902-1904.

135) 小峰光博: 特発性造血障害の治療-現状と展望 自己免疫性溶血性貧血. 臨床血液 1992; 33:897-901.

136) Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK, et al: Autoimmune haemolysis in childhood and adolescence. Acta Haematol 1984; 72:245-257.

137) Bisharat N, Omari H, Lavi I, et al: Risk of infection and death among post-splenectomy patients. J Infect 2001; 43:182-186.

138) Vagace JM, Bajo R, Gervasini G; Diagnostic and therapeutic challenges of primary autoimmune haemolytic anaemia in children. Arch Dis Child 2014; 99:668-673.

139) Teachey DT, Lambert MP: Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. Pediatr Clin North Am 2013; 60:1489-1511.

140) Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al: New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. Haematologica 2011; 96:655-663.

141) 宮崎澄雄: 小児貧血の臨床. 日本医事新報 1989;3408:23-27.

142) Zupanska B, Lawkowicz W, Gorska B, et al: Autoimmune haemolytic anaemia in children. Br J Haematol 1976; 34:511-520.

143) Habibi B, Homberg J-C, Schaison G, et al: Autoimmune hemolytic anemia in children : A review of 80 cases. Am J Med 1974; 56:61-69.

144) Kamiyama R, Saitoh K, Hirosawa S, et al: Two patients with autoimmune disease developing into non-Hodgkin's lymphoma. Acta Haemataol Jpn 1986; 49:915-921.

145) 小峰光博, 原田浩史, 三輪史朗, ほか: 自己免疫性溶血性貧血患者の追跡調査：プロスペクティブ集団の追加解析. 平成 9 年度報告書, p63-67, 1998.

146) 小峰光博, 原田浩史, 三輪史朗, ほか: 自己免疫性溶血性貧血患者の追跡調査：レトロスペクティブ集団の集計成績　平成 10 年度報告書, p83-86, 1999.

147) 小峰光博, 原田浩史, 三輪史朗, ほか: 自己免疫性溶血性貧血の長期予後：二つの症例集団の追跡調査成績. 平成 8 年度報告書, p64-66, 1997.

148) Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al: Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. Blood 2014; 124:2930-2936.

149) 前川 正, 小峰光博, 唐沢正光, ほか: 自己免疫性溶血性貧血の長期管理と予後：プロスペクティブ研究第 2 次調査の成績から. 平成元年度報告書, p134-135, 1990.

150) Nakasone H, Kako S, Endo H, et al: Diabetes mellitus is associated with high early-mortality and poor prognosis in patients with autoimmune hemolytic anemia. Hematology 2009; 14:361-365.

151) Yusuf HR, Hooper WC, Beckman MG, et al: Risk of venous thromboembolism among hospitalizations of adults with selected autoimmune diseases. J Thromb Thrombolysis 2014; 38:306-313.

152) Berentsen S, Ulvestad E, Tjonnfjord GE, et al: Primary chronic cold agglutinin disease：A population based clinical study of 86 patients. Haematologica 2006; 91:460-466.

153) Berentsen S, Beiske K, Tjonnfjord GE, et al: Primary chronic cold agglutinin disease：An update on pathogenesis, clinical features and therapy. Hematology 2007; 12:361-370.

154) Berentsen S, Tjønnfjord GE: Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. Blood Rev 2012; 26:107-115.

155) Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, et al: Cold haemagglutinin disease：Clinical significance of serum haemolysins. Clin Lab Haematol 2000; 22:337-344.

骨髄線維症診療の参照ガイド第４版

平成２８年度

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

骨髄線維症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

赤司浩一（九州大学大学院医学研究院病態修復内科学 教授）

（分担研究者）（委員長）

大屋敷一馬（東京医科大学血液内科学分野　教授）

小松則夫（順天堂大学医学部血液内科　教授）

下田和哉（宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野　教授）

竹中克斗（九州大学病院血液･腫瘍･心血管内科 講師）

目次

1．定義

2．疫　学

1）発症率

2）好発年齢

3．臨床所見

1）　臨床症状

2）初診時検査

(1) 末梢血

(2) 肝脾腫

(3) 骨髄穿刺・生検

(4) 染色体検査

(5) ドライバー遺伝子変異

(6) その他の遺伝子変異

4．診断

1）診断

2）鑑別診断

5．予後

1）予後

2）予後因子、リスク分類

(1) Lille 分類

(2) IPSS

(3) DIPSS/DIPSSplus

(4) 移行期／超高リスク群

(5) 染色体異常

(6) 分子生物学的リスク

(7) わが国の症例における予後予測モデルの適応

(8) 二次性骨髄線維症における予後予測モデル

6. 治療

1) 治療方針

2) 治療の実際

(1) 骨髄線維症に伴う全身症状に対する治療

(2) 貧血に対する治療

(3) 脾腫に伴う腹部症状・圧迫症状に対する治療

(4) JAK2 阻害剤

(5) IMiDs (保険適応外)

3) 同種造血幹細胞移植

(1) 移植適応・移植時期

(2) 同種移植における予後因子

(3) ドナー選択

(4) 移植前のマネージメント

(5) 骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植の治療成績

4) 特殊な状況での治療

(1) 妊娠合併

(2) 急性白血病への移行例の治療

参考文献

1. 定義

骨髄線維症は、骨髄に広範な線維化をきたす疾患の総称であり、原因不明の原発性骨髄線維症と、基礎疾患に続発する二次性骨髄線維症に分けられる。

原発性骨髄線維症は、造血幹細胞レベルで生じた遺伝子異常により骨髄中で巨核球と顆粒球系細胞が増殖する骨髄増殖性腫瘍である。増殖した巨核球や単球から産生される種々のサイトカインが骨髄間質細胞に作用し、骨髄の線維化、血管新生および骨硬化、髄外造血による巨脾、無効造血、末梢血での涙滴状赤血球の出現、白赤芽球症などの特徴的な臨床症状を呈する[1]。

二次性骨髄線維症は種々の疾患に続発するが、骨髄異形成症候群、真性赤血球増加症、本態性血小板血症などの血液疾患に続発することが多い。

2. 疫　学

1) 発症率

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業　特発性造血障害に関する調査研究班（研究代表者　溝口秀昭、小峰光博、小澤敬也、黒川峰夫、荒井俊也）は、日本血液学会認定施設へアンケート調査を行い、1999 年から前向きな原発性骨髄線維症の実態調査を行っている。1999 年から 2015 年の 17 年間に、780 例の新規症例の登録があった。これは、北米での発症率（年間 10 万人に 1 人）と比較すると少ない値である。米国における疫学研究では、原発性骨髄線維症の推定発症数は、年間人口 10 万人あたり 0.3 人と報告されており[2]、これをわが国の人口（1.27 億人、2016 年）に外挿すると、おおよそ年間新規患者発生数は、380 人と推定される。

2）好発年齢

40 歳未満の発症は極めて稀であり、発症年齢の中央値は 66 歳である。図 1 に診断時の年齢階層を示す。男女比は 2:1 と、男性に多い。

3. 臨床所見

原発性骨髄線維症の基本病態は、骨髄の広範な線維化とそれに伴う髄外造血である。典型的には貧血症状、肝脾腫に伴う腹部症状を主訴に医療機関を受診し、末梢血液検査で涙滴状赤血球、白赤芽球症の所見や、腹部触診、エコー検査で著明な脾腫を認めるとき骨髄線維症を疑う。骨髄穿刺検査では dry tap であることがほとんどであり、骨髄生検で骨髄の広範な線維化が認められると診断できる。当然ではあるが、二次性の骨髄線維症を鑑別する必要がある。

1） 臨床症状

約 20%の症例は、臨床症状を欠き偶然の機会に発見されるが、約 80 %の症例は、診断時に以下に示すような何らかの臨床症状を有している。

(1) 貧血症状

症状のうち最も多いのが動悸、息切れ、倦怠感などの貧血症状である。診断時の患者のうち約 20%に認められる。

(2) 腹部症状

脾腫に伴う腹部膨満感、腹痛などの腹部症状を約 10 %に認める。

(3) 出血症状

紫斑、歯肉出血などの出血傾向を約 1 %に認める。

(4) 体重減少、発熱、盗汗

これらの全身症状を約 10%に認める。

2）初診時検査

原発性骨髄線維症の診断に必要な検査を表 1 に示す。

(1) 末梢血

貧血：Hb 10 g/dL 未満の貧血は約 70%に見られる。

血小板数異常：血小板数 10 万/μL 未満は約 30 %に見られる。一方、おおよそ 15%の症例では 50 万/μL 以上と上昇している。

末梢血塗抹標本検査：赤芽球を約 70%に、巨大血小板を約 40%に、涙滴状赤血球を約 70%に認めている。末梢血に blast が 1%以上出現する症例は約 60%にみられる。

(2) 肝脾腫

脾腫を 75%に、肝腫大を 20%に認める。

(3) 骨髄穿刺・生検

骨髄穿刺は dry tap であることがほとんどであるが、骨髄液が得られる場合もあり、生検とならんで行う必要がある。生検では、異型巨核球が目立ち、間質細胞（線維芽細胞や血管内皮細胞）の増加とともに著明な骨髄の線維化や骨硬化がみられる。進行すると造血細胞成分は減少する。

(4) 染色体検査

染色体検査は、骨髄が dry tap である時は、末梢血を用いて行う。85%の症例は分裂像が得られる。本邦で発症した原発性骨髄線維症のうち、染色体分析が可能であった 258 例中 104 例(40 %)に染色体の異常が認められている [3]。del(20q11q13)、del(13q12q22)、trisomy 8 が比較的高頻度にみられる異常であるが、それでも全症例の 20%程度に出現するにすぎず、また複雑な染色体異常を有する症例もある。骨髄線維症にみられる染色体異常は、真性赤血球増加症や本態性血小板血症に続発する二次性の骨髄線維症や骨髄異形成症候群においてもみられることから、原発性骨髄線維症の発症と直接関係するとは考え難く、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄異形成症候群などとの生物学的相似性を示すものと思われる。原発性骨髄線維症で白血病への移行リスクが高いとされる i(17q)、del(7q)、del(5q)、11q23 異常、inv(3)、del(12p)、trisomy 8、複雑核型の頻度は、わが国では、併せておおよそ３%の症例で検出されている [4]。

(5) ドライバー遺伝子変異

骨髄増殖性腫瘍の分子病態は長らく不明であったが、2005 年に多くの症例において、JAK2V617 変異が発見され、骨髄増殖性腫瘍の分子病態の解明が急速に進んだ。さらに、JAK2 Exon12 変異、MPLW515 変異、CALR 変異が発見され、BCR/ABL 陰性骨髄増殖性腫瘍のほぼ 90%の症例で、いずれかの遺伝子変異がドライバー遺伝子変異として病態形成に関わっていることが明らかとなった。

a) JAK2 変異

原発性骨髄線維症の約半数の症例に、*JAK2* cDNA の 1849 番目の塩基が G から T への変異が認められる[5-8]。この変異により、JAK2 の 617 番目のアミノ酸は、バリンからフェニルアラニンへ置換(V617F)されている。JAK2V617F 変異によって、JAK2 の恒常的活性化が生じ、サイトカイン非存在下でも、JAK-STAT シグナルが活性化され、細胞増殖が亢進し、真性赤血球増加症や、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症を含む骨髄増殖性腫瘍の病因に密接に関与していると考えられている。なお、*JAK2* V617F 変異は、原発性骨髄線維症以外に真性赤血球増加症の95 %以上、本態性血小板血症の約半数にみられる。*JAK2* V617F 変異を持たない真性赤血球増加症（全体の 5%未満）の大多数の症例にみられる *JAK2* エクソン 12 の変異は、原発性骨髄線維症では報告されていない[9]。

JAK2 遺伝子変異の検出には、直接 DNA シークエンス法の他に、アリル特異的定量 PCR 法などがある。JAK2 遺伝子変異量(allele burden)は、病態を反映することから、JAK2 遺伝子変異の検出のみでなく、定量 PCR で、遺伝子変異量まで測定することは、病勢を判断する上で有用である。また、最近になり、JAK2V617F 変異は、特定の JAK2 ハプロタイプ（ハプロタイプ 46/1）に高頻度に見られることが報告されている[10]。わが国における検討でも、JAK2V617F 変異を有する原発性骨髄線維症患者は、健常者や JAK2V617F 変異を有さない症例と比較して、JAK2 ハプロタイプ 46/1 を有する頻度が高い（オッズ比、それぞれ 4.4, 1.7）ことが報告されている[11]。

b) MPL 変異

原発性骨髄線維症の 5-8%に、トロンボポエチン(TPO)のレセプターである *MPL* の膜貫通部位での変異が認められる[12,13]。*MPL* の変異は、本態性血小板血症の 3-4 %にも出現する。MPL に変異が生じると、サイトカイン刺激がなくても、TPO レセプターが 2 量体を形成し、JAK2 変異と同様に、JAK-STAT シグナルが恒常的に活性化され、骨髄増殖性腫瘍の病態形成に寄与している。

c) *CALR*(calreticulin)変異

前述のように、真性赤血球増加症においては、ほぼ全例で JAK2 変異が認められるが、本態性血小板血症や原発性骨髄線維症では、JAK2 変異は約半数に認め

られる程度にすぎず、それ以外の遺伝子変異については、長らく不明であった。2013 年に CALR 変異が発見されたことによって、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症の約 90%で、JAK2、MPL、CALR のいずれかの遺伝子変異が認められることが判明した [14,15]。CALR 変異は、原発性骨髄線維症の 35%に変異を認められ、JAK2 変異陰性例に限ると、88%と高率に変異が存在する。CALR 変異陽性症例と、JAK2 変異陽性症例を比較すると、JAK2 変異症例では、高齢発症、白血球高値、ヘモグロビン値高値など、若干の臨床所見に差が見られ、原発性骨髄線維症では、CALR 変異症例の方がやや予後が良好とする報告もある [16-18]。CALR 変異は多様であるものの、いずれの変異も共通のフレームシフトを生じ、C 末端の KDEL 配列を欠く新たな C 末端が生じる。CALR は主に小胞体に存在し、Ca の恒常性、異常な折りたたみ構造蛋白の処理、細胞接着などに関与しているが [14,15]、その変異の骨髄増殖性腫瘍発症機序における役割について解析がすすめられてきた。マイクロアレイによる遺伝子発現解析から、CALR 変異においても、JAK-STAT シグナルの活性化が病態の中心であることが報告されていたが [19]、最近の報告では、CALR の変異部位が MPL の細胞外の N ドメイン部位に結合し、恒常的な JAK-STAT シグナルの活性化を生じて、巨核球系の細胞増殖が誘導されることが示されている [20-22]。また、真性赤血球増加症 で CALR 変異がみられないのは、CALR の変異部位の結合は MPL とのみで認められ、Epo レセプターへの結合は見られないことから説明可能である。

(6) その他の遺伝子変異

骨髄増殖性腫瘍では、上述のドライバー遺伝子変異の他にも、エピゲノム制御分子や RNA スプライシング分子の変異も数多く見出されており、これら遺伝子変異の検索は、診断や予後予測に必須の検査項目となりつつある。主な遺伝子変異の頻度を表 1 に示す [23]。

a) *TET2*

原発性骨髄線維症の 17%に *TET2* 変異を認める [24,25]。TET2 には、ホモログである TET1 と同様に 5-methylcytosine を 5-hydroxymethylcytosine に変換する酵素活性があり、遺伝子発現を epigenetic に調節していると推定されてい

る[26,27]。変異によりほとんどの例で TET2 蛋白のＣ末の欠損が生じており、TET2 の機能が阻害されると考えられている。*TET2* 変異は、真性赤血球増加症の 16%、本態性血小板血症の 5%、慢性骨髄単球性白血病や骨髄異形成症候群の約 20%などにもみられる。

b) *C-CBL*

小児骨髄単球性白血病の 17%、慢性骨髄単球性白血病の 11%[28] にみられる *C-CBL* の変異は、原発性骨髄線維症の 6%の症例にも認める[29]。C-CBL は E3 ubiquitin ligase であり、サイトカインレセプターをユビキチン化し、内在化や変性を促進する。正常の C-CBL はがん抑制因子としての機能を有している。CBL が変異するとこの機能が阻害されると伴に、変異 CBL はサイトカインへの反応性を亢進させるため、両者が相まって病態に関与すると考えられている[30]。

c) *ASXL1*

原発性骨髄線維症 11 例中 3 例に *ASXL1* の変異が報告された[31]。*ASXL1* は Enhancer of trithorax and Polycomb gene family に属する遺伝子であり、レチノイン酸受容体を介した転写を抑制する[32]。*ASXL1* の変異は、本態性血小板血症 35 例中 1 例、骨髄増殖性腫瘍から急性骨髄性白血病へ急性転化した 63 例中 12 例(19%)、骨髄異形成症候群の 11%、慢性骨髄単球性白血病の 43%にみられる。

d) *EZH2*

原発性骨髄線維症 30 例中 4 例(13%)に、*EZH2* の変異を認める報告がされている[33]。EZH2 は、ヒストンメチルトランスフェラーゼである polycomb repressive complex2 (PRC2)の活性化サブユニットである[34]。*EZH2* の変異は、慢性骨髄単球性白血病の 13%、骨髄異形成症候群の 6%にも認める。

e) *IDH1/IDH2* エクソン 4

糖代謝に関与する酵素をコードする遺伝子で、その変異により、αケトグルタル酸から 2-hydroxyglutarate への産生が促進され、糖代謝が阻害される。2008 年にグリオーマにおいてはじめて IDH1 変異が報告された[35]。血液腫瘍では、骨髄異形成症候群や骨髄増殖性腫瘍から急性骨髄性白血病に移行した症例で検

出されるが、骨髄線維症では 4%程度と検出頻度は低く [36]、その病的意義は不明である。

f) *LNK*

野生型 LNK は、JAK/STAT 経路の活性化を負に制御しており、その変異によって、STAT 経路の過剰化が誘導される。骨髄線維症でも少数例で変異が報告されている [37,38]。

g) *DNMT3*

DNMT(DNA methyltransferase)は、DNA のメチル化を制御する酵素をコードしている。DNMT3 の変異は、急性骨髄性白血病の 22.1%と比較的高頻度に認められる [39]。骨髄線維症(二次性を含む)にみられる。変異の頻度は 15%程度で、比較的その頻度は高い [40]。

4. 診断

1) 診断

原発性骨髄線維症は、骨髄において主に巨核球と顆粒球系細胞が増加する骨髄増殖性腫瘍である。その初期像は、骨髄の細胞密度は増加しているものの、細網線維の増生はないか、あったとしてもごく僅かである「前線維期」である。進行すると、骨髄において著明な細網線維、コラーゲン線維の増生、骨梁の増加（骨硬化）が生じる「線維期」となり、末梢血への骨髄芽球、赤芽球の出現（白赤芽球症）、肝脾腫（髄外造血）などの特徴的な所見を示すようになる。

約 20%の患者は診断時に無症状であり、健康診断や、他の疾患のために医療機関を受診した際にたまたま指摘される脾腫、貧血、白血球増多、血小板増加、白赤芽球症や LDH の増加が、原発性骨髄線維症の診断の契機となる。骨髄線維症の診断に必要な検査を表 2 に挙げる。

「前線維期」の骨髄では、細網線維やコラーゲン線維の増生を伴わないが、骨髄は過形成であり、好中球と形態異常を伴う巨核球が増加している。巨核球は、“雲の様な” や“風船様”と呼ばれる異常な核の切れ込みを呈する。裸核の巨

核球や小型巨核球も混在し、集簇を認めることもある。

進行すると、骨髄への細網線維、コラーゲン線維の沈着、骨硬化が生じる「線維期」となり、原発性骨髄線維症のほとんどの症例は、この時期になってはじめて診断される。全身倦怠感、呼吸困難、体重減少、夜間盗汗、微熱、出血傾向などの全身症状の出現をみる。末梢血検査では、貧血、血小板減少、末梢血への骨髄芽球、赤芽球、CD34 陽性細胞の出現、血清 LDH の上昇などが生じる。髄外造血により、種々の程度の脾腫が約 90%に、肝腫大が約 50%の患者に認められる。しばし巨脾となる。骨髄所見は、細網線維またはコラーゲン線維の増生が著明であり、巣状に造血残存している部位では巨核球の形態異常が目立つ。大部分の骨髄は疎な細網線維あるいはコラーゲン線維、脂肪に置換されている。染色体異常は約 30%にみられるが、原発性骨髄線維症では Ph 染色体あるいは *BCR-ABL* はみられない。

WHO の診断基準を表 3、表 4 に示す [41]。これまでは、WHO2008 による診断基準が広く用いられてきたが、2016 年 5 月に改訂版 (WHO2016) が発表された [42,43]。WHO2008 からの大きな変更点としては、原発性骨髄線維症では、前線維化期と線維化期(overt)に分けて独立した診断基準が記載された。今回の改訂では、骨髄増殖性腫瘍のすべての診断基準で共通して、骨髄生検による病理所見が診断の大基準に明記され、骨髄生検の診断における重要性が強調されている。骨髄線維化についても、細網線維と膠原線維に関して小修正が加えられ、MF-0 から MF-3 までの 4 段階で評価するグレード分類が記載されている(表 5)。

WHO2016 診断基準では、前線維化期原発性骨髄線維症も線維化期原発性骨髄線維症も、それぞれ大項目 3 つすべてと、小項目を 1 つ以上満たしたときに診断する。大項目 1 で、巨核球の増殖と異形成、および骨髄の線維化を評価し、大項目 2 で、他の骨髄性腫瘍の WHO 分類を満たさないことを確認し、大項目 3 で、遺伝子変異もしくはクローナルマーカーの存在、それらがみられないときには反応の骨髄線維化を除外すること、となっている。

WHO2008 からの変更点としては、大項目 1 は、WHO2008 の「細網線維又はコラーゲン線維化を伴った巨核球の増殖と異形成があること、あるいは、細網線維の増

生が認められない場合は、巨核球の増殖と異形成に加え、顆粒球系細胞の増加と、しばしば赤芽球系の抑制を特徴とする､骨髄細胞成分の増加を伴う」といった記載から、前線維化期骨髄線維症では、「グレード 1 をこえる細網線維の増生は伴わない。年齢に比して骨髄の細胞数の増加を認める」、線維化期骨髄線維症では､「細網線維もしくはコラーゲン線維の増生（グレード 2 , 3）を伴う」といった、より具体的な記載に改定されている。一方、前線維化期骨髄線維症との鑑別が問題となる本態性血小板血症については、WHO2016 では、大項目 2 で､「細網線維の軽度の増加（グレード 1）は極めてまれである」との記載が加えられた。この 2 つは、予後が異なるため、慎重に鑑別することが必要である [44]。本態性血小板血症では、巨核球の形態については、過剰に分葉した核を有する大型の成熟巨核球の増加が、大項目 2 に記載されているが､原発性骨髄線維症については､診断基準に巨核球の形態についての記載はないが、一般的には､“雲の様な” や“風船様”と呼ばれる異常な核の切れ込みを呈する巨核球の集簇がよくみられる。大項目 2 には、変更点はない。大項目 3 では、WHO2008 では、「JAK2V617F 変異や MPLW515k/L のような、造血細胞のクローン性増殖を示す所見がある」といった記載であったが、WHO2016 では、新たに CALR が遺伝子変異に追記され、JAK2、MPL、CALR に遺伝子変異を認めない場合は、他の頻度の高い遺伝子変異（ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1）を証明するか、反応性骨髄線維化を来す疾患を除外する、といったように遺伝子名が具体的に記載された。小項目では WHO2008 の基準に記載された貧血、血清 LDH の上昇、触知可能な脾腫、白赤芽球症に加えて、WHO2016 では白血球増加が加わり、このうち 1 つ以上を 2 回連続して認めること（前線維化期原発性骨髄線維症では、白赤芽球症を除く）が必要とされている。

2）鑑別診断

骨髄の線維化は、炎症や他の疾患に伴い反応性に生じることがあるため、二次性の骨髄線維症を鑑別する必要がある。これらを二次性骨髄線維症とよぶ。JAK2 や MPL の変異の存在はクローナルに造血細胞が増殖していることを意味しており、反応性の骨髄線維化（二次性の骨髄線維症）と原発性骨髄線維症の鑑別に有用である。しかし、JAK2 や MPL の変異は原発性骨髄線維症に特異的ではな

く、同じく骨髄増殖性腫瘍に分類される真性赤血球増加症や本態性血小板血症にも観察されることに注意が必要である。一方、JAK2、CALR、MPL いずれのドライバー変異を認めない triple negative PMF も約 15%程度存在する。この場合は、より慎重に反応性の骨髄線維化を除外することが重要である。

基礎疾患の本邦での頻度は、1. 骨髄異形成症候群 31%, 2. 本態性血小板血症 15%, 3. 真性赤血球増加症 12%, 4. 慢性骨髄性白血病 10%, 5. 急性骨髄性白血病 8%, 6. 急性リンパ白血病 6%, 7. 悪性リンパ腫 5%, 8. 癌 4%の順であり、87%は血液疾患に伴い、固形がんまで含めると、二次性骨髄線維症の 91%は悪性腫瘍に伴っている[45]。

頻度は稀なものの、有毛細胞性白血病、多発性骨髄腫、全身性肥満細胞増加症、好酸球増加症、肉芽腫性疾患、ページェット病、副甲状腺疾患、腎性骨ジストロフィー、ビタミン D 欠乏症、Gray platelet 症候群、全身性エリテマトーデス、全身性進行性硬化症、トリウムジオキサイド投与、放射線照射後、ベンゼン曝露後などによる二次性骨髄線維症の報告がある。

5. 予後

1) 予後

1999-2015 年の本邦での新規発症 780 例の解析では、3 年生存率 59%、生存期間中央値は 3.9 年であり（図２）[4]、フランスより報告された 1962 年から 1992 年に診断された 195 例の解析[46]の平均生存期間 42 ヶ月とほぼ同等な予後である。本邦での主な死因は、感染症 13%、出血 6%、白血病化 14%である。

2) 予後因子、リスク分類

原発性骨髄線維症の臨床経過や予後は均一ではなく、症例間によるバラツキが大きい。原発性骨髄線維症の予後を改善する標準的治療法は、現時点で確立されていない。造血幹細胞移植は唯一の治癒的治療法ではあるものの、治療関連死亡率も高く、個々の症例において移植関連死亡、長期予後などを考慮し、

治療方針を決定する必要がある。このため、個々の症例のリスク因子を評価する予後予測モデルが必要である。これまで、複数の予後因子を組み合わせた予後評価システムが考案され、改良が重ねられてきた。現在までに報告されている代表的な国際予後スコアリングシステムを表 6 に示す。

(1) Lille 分類

フランスの Dupriez らにより報告された Lille 分類が, これまで世界的に広く用いられてきた [47]。1962 年から 1992 年に診断された 195 例の解析では、60 歳以上、肝腫大、体重減少、Hb 低値、白血球数増加または減少、末梢血芽球の増加、男性、血小板低値が予後不良因子であった。Hb 10 g/dL 未満、WBC 4000 未満または 30,000 超のいずれも有する群 (high risk)、1 つのみ有する群 (intermediate risk)、1 つも有さない群 (low risk)の 3 群に分けると、生存期間中央値は 13 ヶ月、26 ヶ月、93 ヶ月であった。

(2) IPSS

2009 年に International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) から予後スコアリングシステム (International Prognostic Scoring System for PMF; IPSS)が発表された [48]。IPSS における予後不良因子は、65 歳以上、持続する臨床症状（10%以上の体重減少、発熱、盗汗）、Hb<10 g/dL、白血球数＞25,000/μL、末梢血の芽球≧1%の 5 項目である。予後不良因子の数が 0 個、1 個、2 個、3 個以上の場合の生存期間中央値は、それぞれ 11.3 年、7.9 年、4.0 年、2.3 年である。

(3) DIPSS/DIPSSplus

2010 年に同じく IWG-MRT から、IPSS の予後因子を、時間依存性の変数として扱い、ハザードに比よって点数を変えることによって、診断時だけでなく、臨床経過中の変化も予後予測に反映させることが可能となった [49]。全年齢層を対象とした Dynamic IPSS(DIPSS) と、65 歳未満のみを対象とした age-adjusted DIPSS (aaDIPSS) が提唱されている。DIPSS では、臨床経過中の新たなリスクが出現に伴って、予後の変化も推測でき、病勢の進行に併せた治療方針の決定に役立つ。とくに、同種造血幹細胞移植適応となる 65 最未満で

は、aaDIPSS は移植適応の判断に有用である。さらに 2011 年に、DIPSS に、血小板 10 万以下、予後不良染色体（複雑核型あるいは括弧内の染色体異常を 1 つあるいは 2 つ含む［+8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, del(12p), inv(3), or 11q23 rearrangements］）、輸血依存（骨髄線維症に関連し、赤血球輸血を要する症候性貧血、またはその既往）を加味した DIPSSplus が提唱された [50]。DIPSSplus も、診断時のみでなく、経過中でも適応可能であり、現在、最も広く用いられている予後予測モデルで、造血幹細胞移植の適応を考慮する際に有用である。

(4) 移行期／超高リスク群

2009 年に MD アンダーソンがんセンターから、経過中に生存期間中央値が 12 ヶ月未満となるパラメータとして、血小板数 5 万/μL 未満、末梢血あるいは骨髄の芽球 10%異常、17 番染色体の異常の 3 つが抽出されている [51]。この 3 つのいずれか 1 つでも出現した場合、その後の生存期間中央値は 12 ヶ月と不良で移行期（accelerated phase）と定義されている。一方、Mayo クリニックからも、高リスク因子として、一染色体欠失染色体異常（monosomal karyotype）、Inv(3)/i(17q)異常、次の 2 つ以上（芽球＞9%、白血球数≧4 万、予後不良染色体）が抽出されており、いずれか 1 つが出現した場合、2 年死亡率 80%以上と極めて予後不良で、超高リスク群（very high risk category）と定義されている。[52]。

(5) 染色体異常

本邦における検討では、染色体異常の有無は、全体としては予後に影響を与えない [3]。ただし、del(13q)と del(20q)以外の染色体異常がある場合は、正常核型の症例や del(13q)あるいは del(20q)のみの染色体異常を有する症例に比べて予後不良である。17 番染色体異常を有する症例も、予後不良であることが報告されている [51]。本邦の症例の検討では、17 番染色体異常を有する症例は全体の 1.7%に過ぎないが、この染色体異常を持たない症例に較べて生存期間中央値が有意に短い。前述のように、わが国での調査では検出頻度は低いが、i(17q)、del(7q)、del(5q)、11q23 異常、inv(3)、del(12p)、trisomy 8、複雑核型は白血病への移行リスクが高いとされる。

(6) 分子生物学的リスク

前述のように、原発性骨髄線維症では、ドライバー変異によって若干の臨床所見に差が見られ、CALR 変異症例の方がやや予後が良好とされる [16-18]。CALR には、タイプ 1 変異とタイプ 2 変異が見られるが、タイプ 2 は JAK2 変異陽性例とほぼ同様の臨床像を呈し、タイプ 1 よりもやや予後不良であることが示されている [53]。一方で、原発性骨髄線維症のうち、約 15%は JAK2、CALR、MPL いずれのドライバー変異も認めない triple negative 症例であるが、このような症例も臨床的に予後不良であることが報告されている [18]。

また、ドライバー変異以外の遺伝子変異では、ASXL1 変異陽性は DIPSS リスクによらず予後不良となり、特に CALR 変異陰性 ASXL1 変異陽性は予後不良であることが示されている [18,54]。また、ASXL1、EZH2、SRSF2、IDH1/2 のいずれかの遺伝子変異を有する場合は、high molecular risk (HMR)と定義され、これらの遺伝子変異数が多い方が、より予後不良であることが報告されている [55]。

(7) わが国の症例における予後予測モデルの適応

上記の各リスク分類を用いて 1999 年以降 2015 年までに前向きに経過観察しているわが国の原発性骨髄線維症の予後を診断時のリスク因子を用いて分類すると、図 3 のようになる。IPSS、DIPSS では、生存期間中央値が 10 年以上の低リスク群は抽出可能であるが、造血幹細胞移植の適応を考慮する中間-2 リスク群の層別化が困難である。DIPSSplus では、中間-1 リスク群と中間-2 リスク群の分離が可能であり、現時点でわが国において診断時の予後予測には、DIPSSplus の適応が最もよいと思われる（表 7、図 3）。また、上述の、移行期、超高リスク群に該当する症例の生存期間中央値は、それぞれ、1.3 年、1.2 年で、予後不良群の選別が可能である(図 4)。また、移行期を抽出する dynamic model もわが国の患者にもよく合致し、初診時、経過中ともに予後不良群の層別化が可能である(図 5)。

(8) 二次性骨髄線維症における予後予測モデル

真性赤血球増加症や本態性血小板血症から移行した二次性骨髄線維症では、発症時期や診断時期が症例によって大きく異なるため、これらの症例に対して

原発性骨髄線維症の予後予測モデルがそのまま適応できるかどうかについては、現時点では明らかなエビデンスに乏しい。特発性造血障害班では、わが国における二次性骨髄線維症についても調査を行っている。中間的な解析では、本態性血小板血症から移行した二次性骨髄線維症は、DIPPS plus などの原発性骨髄線維症の予後予測モデルを用いて層別可能であるが、真性赤血球増加症から移行した二次性骨髄線維症は層別困難である。Hb<10g/dL、血小板<10 万/μL、白血球>3 万/μL が真性赤血球増加症から移行した二次性骨髄線維症の予後因子として報告されており、これらを用いた予後予測モデルが提唱されているが[56]、わが国の症例では予後不良群の抽出が困難である。今後、わが国の二次性骨髄線維症に関して症例数や観察期間を延長しての解析が必要である。

6. 治療

1）治療方針

原発性骨髄線維症の予後を改善する標準的治療法は、現時点で確立されていない。造血幹細胞移植は唯一の治癒的治療法ではあるものの、その適応や移植前治療に関する明確なエビデンスは存在していない。疾患の発症頻度を考えると、今後も造血幹細胞移植と薬物療法、支持療法の比較試験が実施されることは考えにくく、個々の症例において移植関連死亡、長期予後などを考慮し、患者と十分に相談しながら治療方針を決めていくことになる。

現状では、表 3 に示す DIPSSplus リスク分類を用いて、個々の症例のリスク評価を行い、治療方針を決定する(図 6)[57]。

DIPSSplus リスク分類で、低リスク群、中間-1 リスク群では、無症状の場合、支持療法のみでも長期の生存が期待できるために、「wait and watch」の方針が望ましい。貧血や脾腫に圧迫症状・腹部症状、あるいは、倦怠感や体重減少、発熱、盗汗などの全身症状がある、あるいは経過中に出現してきた場合には、それぞれの症状に応じて、後述の治療を検討する。経過観察中に移行期・超高リスク群に相当する骨髄線維症の増悪を示唆する所見が得られた場合には、特に若年者の場合は造血幹細胞移植を考慮する[57-65]。

DIPSSplus リスク分類において中間-2 リスク群、高リスク群に該当し、適切なドナーが存在する場合には、診断後早期の同種造血幹細胞移植を念頭に治療にあたる。年齢、臓器予備能や合併症を考慮して、骨髄破壊的前治療あるいは骨髄非破壊的前治療による移植を考慮する。移植適応がない場合は症状に応じての治療の選択、あるいは JAK2 阻害剤、新規治療の臨床試験への参加を検討する。

2) 治療の実際

(1) 骨髄線維症に伴う全身症状に対する治療

原発性骨髄線維症では、倦怠感、体重減少、発熱、盗汗などといった全身症状がみられ、患者の QOL に著しく低下させる。これらは、血球減少、脾腫による圧迫、炎症性サイトカインの上昇などによってもたらされていると考えられる。低用量のステロイドやハイドロキシウレアなどの治療が試みられるが、いずれも効果は乏しい。このような全身症状、QOL の評価には、EORTC QLQ-30 や、FACT-Lym スコア、the modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form(MFSAF)などが用いられる [66-68]。

(2) 貧血に対する治療

原発性骨髄線維症に伴う貧血に対しては、赤血球輸血、プレドニゾロン(0.5-1.0mg/kg/日)や蛋白同化ホルモンが用いられる。プレドニゾロンでは、治療開始後、1-4 ヶ月で、約 20%で貧血の改善効果がみられる [69]。蛋白同化ホルモンは、海外ではダナゾール(ボンゾール) 600 mg/日が頻用される [70]。Cervantes らは輸血依存性または Hb 10g/dL 以下の原発性骨髄線維症 30 例に対しダナゾール(ボンゾール) 600 mg/日を投与し、30 例中 8 例では Hb レベルが正常化し、他の 3 例は Hb 1.5 g/dL 以上の上昇を認めたと報告している。本邦では酢酸メテノロン（プリモボラン）が用いられることが多い [71]。プリモボラン投与 39 例のうち 17 例(43%)に、ヘモグロビン 1.5 g/dL 以上の上昇がみられている。そのうち輸血依存性であった 25 例中 8 例(32%)は、輸血非依存性となったことが報告されている。また、5q 欠失があれば、レナリドマイド投与で貧血の改善が期待できる(後述)[59,60,72]（保険適応外）。脾腫がなく、輸血

依存でない貧血に対しては、エリスロポイエチン製材の有効性を示す報告もある(保険適用外)[60]。

(3) 脾腫に伴う腹部症状・圧迫症状に対する治療

脾腫に伴う腹痛などの症状が著しい場合は、ハイドロキシウレアの投与を行い、効果が認められないときは摘脾や放射線照射を行う。ただし、摘脾に伴う死亡率は約 9%と高いことに留意すべきである。ハイドロキシウレア不応性の症例で、クラドリビン、メルファラン、ブズルファンにより改善が得られたという報告がある [73,74]。インターフェロン α は、耐容性が低く効果も限定的である [75,76]

ハイドロキシウレアの治療開始量は 1000mg/日が目安となる。約 40%の患者で脾サイズの縮小が得られる [77,78]。Mayo クリニックの後方視的解析では、左肋骨弓下 10cm 以上の脾腫で、25%以上の縮小を 35%の患者に、50%以上の縮小が 17%の患者に認められている。JAK2 変異を欠く症例では、奏効率は 10%以下と低かった。主な有害事象は骨髄抑制である [60]。ハイドロキシウレアは、白血球増加や血小板増多のコントロールにも用いられる。

脾への放射線照射は、脾腫に伴う症状を改善させる。照射量としては、0.1-0.5Gy を 5-10 分割で照射されている報告が多いが、その効果は 3-6 ヶ月と一過性である [44,60]。脾腫に伴う自覚症状の改善を目指して、23 例の原発性骨髄線維症患者が脾臓への放射線照射をうけた [79]。1 コースあたり平均 277.5 cGy(7.5 分割)の照射量であり、23 例中 8 例では 2 コース以上の照射を受けた。93.9%に脾腫の減少が認められ、その効果は平均 6 ヶ月(1-41 ヶ月)持続し、放射線照射後の平均余命は 22 ヶ月であった。主な副作用は血球減少であり、23 例中 10 例（43.5%）に出現している。6 例（26%）では、1 コースの照射後に重篤な汎血球減少が認められ、このうち 3 例(13%)では致死的な敗血症や出血を生じた。放射線照射をうけた 26 例のうち、9 例はその後摘脾が必要となった。手術に伴う死亡率は 11%であり、1/3 の症例では手術後に腹腔内出血をきたし更なる外科的な処置を必要としている。なお、肝脾外の髄外造血による胸腹水貯留、肺高血圧、リンパ節腫大、脊髄周囲の浸潤による神経圧迫症状、上下肢の疼痛に対しても、 1 Gy までの線量を 10 分割といった低用量放射線治療

は、症状緩和に有効である[61,69]。特発性造血障害班による 14 例の脾照射例の解析では、1 コースあたり中央値 5Gy(8 分割)の照射がされている。93%に脾サイズの、86%に脾腫に伴う症状の改善がみられているが、効果の持続はそれぞれ中央値で 2.2 ヶ月、2.5 ヶ月と一過性である。血小板減少、好中球減少、赤血球輸血量増加がそれぞれ 57%、50%、64%に生じており、重篤な感染症が 36%に生じている[80]。

摘脾に関しては、Mayo Clinic で 20 年間に行われた 223 例の報告がある[81]。輸血依存性の貧血(45.3 %)、脾腫に伴う症状(39%)、門脈圧亢進症(10.8%)、血小板減少症(4.9%)に対して摘脾は行われている。摘脾に伴う死亡率は 9%であり、合併症は 31%に生じている。摘脾後に生存していた 203 例のその後の平均生存期間は 27 ヶ月(0-155 ヶ月)であった。輸血依存性の貧血を呈した 67%、脾腫に伴う自覚症状を有した 23%、門脈圧亢進症を示した 50%の症例で効果が認められたが、血小板減少症の改善は 1 例も認められなかった。摘脾後に、肝臓の腫大が 16.1%に、血小板の増加が 22%に認められた。血小板減少に対する脾臓への照射や摘脾の効果はないものの、脾腫による腹部症状の改善や貧血に対し効果が認められている。摘脾後腹腔内静脈血栓症がみられることがあり，周術期の抗凝固療法や、術前に血小板数を 40 万以下にしておくなどの対処が必要である[44]。

(4) JAK2 阻害剤

原発性骨髄線維症の約半数に *JAK2* の遺伝子変異が存在し[5-8]、いずれのドライバー変異でも、JAK2 が恒常的に活性化することがこれらの疾患の病態の中心である。そのため、変異 *JAK2* を有する原発性骨髄線維症に対する JAK2 阻害剤の開発が進められた。

現在開発されている JAK2 阻害剤は、いずれも小分子化合物であり、ATP を競合的に阻害することにより、変異 *JAK2* を発現した細胞株や患者検体の細胞増殖を抑制する。変異 *JAK2* を発現する Ba/F3 細胞を移植した SCID マウス、レトロウイルスを用いて変異 *JAK2* を導入したマウス骨髄細胞を移植したレシピエントマウス、変異 *JAK2* 発現トランスジェニックマウス、骨髄増殖性腫瘍患者

検体を移植した免疫不全マウスなどを用いた検討では、脾腫の改善、生存期間の延長などがみられている。現在までの臨床試験の報告によると、JAK2 阻害剤により発熱、全身倦怠感、体重減少、活動性の低下などの臨床症状や脾腫は改善するものの、変異 *JAK2* 陽性細胞の割合の著明な減少や消失は見られていない。その原因の一つは、報告されている JAK2 阻害剤は ATP を競合阻害するために、変異 JAK2 の活性を抑制するのと同様に、野生型 JAK2 の活性も抑制するためである。JAK2 は造血に必須なキナーゼであるため、変異 JAK2 の活性を完全に抑制可能な薬剤量は、正常造血をも同時に抑制することが予想され、血液毒性が許容範囲内での投与量は、変異 JAK2 の活性を完全に抑えるには不十分である可能性が高い。 2 つ目の理由として、原発性骨髄線維症の発症、病態の形成に、*JAK2* などのドライバー変異以外に *TET2* をはじめとする複数の遺伝子変異が関与してことがあげられる。クロナリティーの獲得に *JAK2* 以外の遺伝子変異の関与が大きい場合、仮に変異 JAK2 の活性が完全に阻害できたとしても、腫瘍性の増殖は改善されないと予想される。

JAK2 阻害剤は、既に承認されている ruxolitinib の他に、momelotinib などで臨床第Ⅲ相試験が行われている。Ruxolitinib は、欧米では、すでに、臨床第Ⅲ相試験を終えて、米国、欧州で、原発性骨髄線維症/二次性骨髄線維症に対して使用されている [66,82]。わが国でも臨床第Ⅱ相試験を終えて、2014 年 9 月に認可され、実地臨床で使用されるに至っている。一般的には、予後予測分類で中間-2 リスク以上の症例、及び脾腫・全身症状を有する低・中間-1 リスクの症例に関しても有用性が示唆されている。

a. Ruxolitinib

原発性骨髄線維症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症に続発する骨髄線維症の 153 例が第 1 / 2 相試験に登録され、14.7 ヶ月以上観察された。115 例が治療継続中であり、76 例は 1 年以上継続している [83]。153 例中半数以上において、全身倦怠感、腹部不快感、掻痒感などの自覚症状が改善しており、脾腫の改善もみられている。これらの治療効果は、JAK2 変異陽性例のみならず、陰性の症例にもみられている。上昇していた血漿の炎症性サイトカインが JAK2

阻害剤の投与により低下し、低下していたエリスロポエチン、レプチンが上昇している。末梢血好中球の変異 JAK2 の割合(JAK2 の allele burden)は、1 年で平均 11%、2 年で 18%減少しているが、著明ではない。血液毒性は血小板減少症と貧血であり、グレード 3, 4 の血小板減少症が 20%に新たな貧血の出現が 23%にみられている。用量制限毒性は可逆的な血小板減少であり、これは減量あるいは一時的な薬剤中断で改善している。非血液毒性は、下痢、全身倦怠感、頭痛などであるが、いずれも軽微であった。治療中断は 22%にみられ、血液毒性 2%、非血液毒性 2%、疾患の増悪 6%、担当医あるいは患者の判断 12%などの理由である。引き続いて臨床第Ⅲ相試験が、米国(COMFORT-1 試験)と欧州(COMFORT-2 試験)で施行され、第 1/2 相試験の結果を裏付ける結果が報告された [66,82]。対象はいずれも、原発性骨髄線維症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症から続発した骨髄線維症で、IPSS で中間-2 リスク以上、脾腫 5cm 以上の症例で、COMFORT-1 では、309 例が ruxolitinib 群とプラセボ群に割付、COMFORT-2 では、219 例が ruxolitinib 群と最善の治療(best available therapy; BAT)に割り付けられた。初期投与量は血小板数により 15mgBID もしくは 20mgBID で、主要エンドポイントは、24 週時点(COMFORT-1)もしくは 48 週時点(COMFORT-2)で脾容積が 35%以上減少した患者の割合、副次的エンドポイントは、脾容積減少の持続、全身症状の改善、全生存などであった。COMFORT-1 では、ruxolitinib 群では 41.9%が主要エンドポイントを達成したのに対して、コントロール群は 0.7% ($p<0.001$)であった。効果の得られた症例の 67%は 48 週時点でも効果が持続していた。症状スコア(MFSAF)で 50%以上の改善を認めた症例は、ruxolitinib 群 45.9%、コントロール群 5.3%であった。観察期間中央値 51 週時点での死亡率は ruxolitinib 群 8.4%、コントロール群 15.6%と生存期間の有意な延長を認めている($p=0.04$)。治療効果は JAK2 変異の有無によらず、また、ruxolitinib による腫瘍クローンの抑制効果はほとんど認められなかった。治療の中止・脱落は両群とも 10%程度であり、両群で差はみられていない。主な有害事象は貧血と血小板減少で、貧血による輸血頻度は ruxolitinib 群で多く認められている。

わが国においても、アジア国際共同第Ⅱ相試験として、ruxolitinib の効果が検証され、治療開始 24 週時点での評価で脾臓容積の改善と自覚症状の改善効果が確認されている[84]。

その後、COMFORT-1、2 いずれも観察期間中央値が 2 年時点での追加報告がなされている。COMFORT-1 では、155 例の ruxolitinib 群のうち 100 例が治療継続中であり、96 週時点での脾容積減少率は 34.9%、QOL と全生存率の改善(p=0.03)も維持されていた[67,85]。欧州で行われた COMFORT-2 では、ruxolitinib 群では 28.5%が主要エンドポイントを達成したのに対して、コントロール群は 0% (p<0.001)であった。観察期間中央値 12 ヶ月時点でも効果のみられた 80%の症例で効果の持続がみられている[82]。COMOFORT-1 同様に、ruxolitinib 群では、食欲低下、不眠、倦怠感などの症状の改善、QOL の改善が認められている。主な有害事象は、貧血と血小板減少であった[68]。

その後、いずれの試験もフォローアップ 3 年後の経過が報告されており、脾容積減少、QOL 改善は維持されており、生存率の改善も認められている[86,87]。しかし、いずれの試験においても、コントロール群から ruxolitinib 群へのクロスオーバーが認められており、フォローアップ 3 年時点で、いずれの試験もコントロール群は全例 ruxolitinib 群へクロスオーバーしていた。したがって、最初に割り付けられた群での比較である intension-to-treat 解析をすると、ruxolitinib 群の生存率改善効果が過小評価される。このため、最近になり、両試験を併せて、コントロール群のクロスオーバー分を統計的に補正して、ruxolitinib の生存率の改善効果を検証した結果が報告された[88]。観察期間 144 週時点の総生存率は、ruxolitinib 群 78%、最初にコントロールに割り付けられた intension-to-treat コントロール群 61%、クロスオーバー補正コントロール群 31%と、ruxolitinib 群は、コントロール群と比較して、それぞれ、ハザード比 0.65、0.29 と、有意な生存率改善が証明された。その際に、治療開始時の脾サイズ、ruxolitinib 治療開始後の脾の縮小率が、生存率と相関することが同時に示されている。主な有害事象は、貧血と血小板減少である。グレード 3 、 4 の血球減少は、治療開始後 6 ヶ月以内（特に最初の 2-3 ヶ月）に出現することがほ

とんどで、その後の長期フォローアップでは、新たなグレード 3 以上の血球減少の頻度は低下する。このため、原疾患の進行により血球が減少している症例では、赤血球輸血を要したり血小板数によって投与の中断が必要となる場合がある[86,87,89,90]。COMFORT-1、2 試験では、血小板数が 10 万/μL 以上の症例が組み込まれ、血小板数により 15mgBID もしくは 20mgBID で開始されているが、多くの症例で用量調節を要し、最終的には 10mg～15mgBID で投与されている症例が多い[86]。一方、JUMP 試験では、血小板数が 5 万～10 万/μL の症例も登録されており、それらの症例では、5mgBID で開始となっているが、その後の平均投与量は、10m g BID まで増量されている症例が多い[89]。至適投与量は明らかではないが、COMFORT-1 による用量調整後の最終投与量による脾容積と症状スコアの変化を解析した報告では、自覚症状の改善は 10mgBID 以上では用量依存性はないが、脾容積の改善効果には用量に依存している[91]。ruxolitinib 治療開始後の脾の縮小率が生存率と相関することから、生存率の改善のためには有害事象をみつつ、できるだけ用量は高くすることが望ましいと思われる。また、JAK2 阻害剤の投与を急激に中断すると、全身症状が強く現れる場合があるため、中止の際は、数日～10 日程度かけて減量し、症状によって 20-30mg/日程度のプレドニゾロンを併用するなど、注意が必要である。また、ruxolitinib は、T 細胞機能を抑制することから、投与中は、結核などを含めた日和見感染症、B 型肝炎ウイルスの再活性化、帯状疱疹、尿路感染などに注意を要する。現在までの臨床試験の報告では、ruxolitinib の投与では変異 JAK2 陽性細胞の割合や骨髄線維化の著明な改善は見られていない。これは ruxolitinib の治療効果の主体が、腫瘍クローンを減少させることではないことを示している。JAK2 阻害剤のみで、MPN の治癒を目指すことは困難であるが、これまで対症療法が主体であった MF 症例に、新たな治療選択肢をもたらした。移植適応のない中～高リスク MF 症例では、これまでは、対症療法など支持療法が治療の中心であったが、ruxolitinib では、脾腫による圧迫症状や全身症状の改善だけでなく、生存率の改善も期待できるため、第 1 選択薬の 1 つとなった[62,64]。一方、低リスク MF でも症状を有する場合も、治療選択枝として考慮される。

一方、同種造血幹細胞移植適応症例でも、移植前に JAK2 阻害剤を使用すると、JAK2 阻害剤により脾腫と全身症状の改善が見られるため、これまで摘脾を要するような巨脾を有する症例で、JAK2 阻害剤が摘脾の代替え治療となる可能性や、脾の縮小により、移植後の造血回復がより早くなる可能性などの利点が考えられる。また、移植前の全身状態の改善から、移植関連死亡の低下や炎症性サイトカインの抑制による GVHD の減少や生着不全の減少も期待できる可能性があるが、投与量や投与期間など検討すべき点が多い [92]。一方、感染症の頻度の増加も懸念される。臨床経験が限られるため、現時点では臨床試験に限って使用すべきであると考えられる。

(5) IMiDs (保険適応外)

免疫調整薬と総称されるサリドマイドとその誘導体も、原発性骨髄線維症に伴う血球減少に有効である。サリドマイドとプレドニゾロンの併用により、半数以上の症例において貧血、血小板減少症が改善する [93]。また、サリドマイドに較べ TNF-α の抑制作用が約 10 倍強力なレナリドマイドでも、貧血、血小板減少症、脾腫の改善が報告されている [94]。

a. サリドマイド

2001 年までに報告された比較的少数の患者を対象とした 6 件の報告をまとめると、サリドマイドは原発性骨髄線維症に対しある程度の効果が認められるものの、通常量ではかなりの割合の患者が副作用のため継続投与困難であり、また予期せぬことに一部の症例では骨髄増殖作用が認められた。[95]。貧血に関しては 12 %の、血小板減少に関しては 36%の効果が認められおり、脾腫の改善がみられる症例もあった。ただ、投与開始 3 ヵ月後の時点で、副作用のためドロップアウトした例が 43%に見られており、継続投与が可能な症例は半数強にすぎない。その後の臨床試験により、少量サリドマイド治療の安全性と有効性が報告された(Marchetti, Barosi et al. 2004)。しかし、サリドマイドの一日投与量を増加した検討によると、3 ヶ月以上継続投与が可能な症例は 55-76%程度である [96-98]。サリドマイド治療により輸血非依存となる割合は 39%～57%であり、血小板の増加が見られる症例もある。治療の継続という点からは、未

梢神経障害が問題となるため、サリドマイドは少量長期間投与(50mg/日)が望ましいであろう。ステロイド併用の是非に関しては今後の検討課題である。

b. レナリドマイド

原発性骨髄線維症、真性赤血球増加症・本態性血小板血症から線維症に移行した症例に対するレナリドマイド単剤の第Ⅱ相試験の結果が、Mayo クリニックと MD アンダーソンがんセンターから報告されている [94]。2 施設からの成績をまとめると、貧血の改善は 22%に、脾腫の縮小は 33%に、血小板数の増加は 50%に認められている。有害事象は造血抑制が主なものであり、好中球減少が 41%、血小板減少が 31%にみられている。

レナリドマイドとステロイドの併用療法第Ⅱ相試験の結果は、MD アンダーソンがんセンターから報告されて、貧血と脾腫の改善が報告されている [99]。その後の、ECOG によるレナリドマイドとステロイドの併用療法の第 2 相試験(E4903)では、10mg/日のポマリドマイドと低用量のプレドニゾロンが使用された。貧血の改善が 19%に、脾腫の改善が 10%に認められているが、グレード 3 以上の血液毒性が 88%に認められている [100]。

以上のように、貧血の改善効果はみられるものの、好中球減少、血小板減少が高頻度認められる。レナリドマイドの効果は骨髄異形成症候群では del(5q)が効果予測因子であり [101]、有害事象を考慮すると、現時点ではレナリドマイド投与は、原発性骨髄線維症においても、5q 欠失を有する症例に推奨される [59,60,72]。

3) 同種造血幹細胞移植

(1) 移植適応・移植時期

骨髄線維症と同じく慢性骨髄増殖性疾患に分類される慢性骨髄性白血病では、移行期や急性転化時に同種移植をおこなった場合、慢性期に移植を行う場合に比べ予後が不良である。骨髄線維症においても、より進行した病期に移植を行うと予後が不良であることが予想される。骨髄線維症の場合、慢性骨髄性白血病のような明確な病期の進行と相関する指標は明らかではないが、移植以外の治療をなされたときの予後の指標となる Dupriez score や Lille score を代用しての解析がなされている。上述の Fred Hutchinson Cancer Center からの報告

では、Dupriez score が 1 の場合 3 年生存率が 84%であるのに対し、3 の場合は 38%と移植の成績は不良である [102]。また、20 例の骨髄線維症に対し同種移植がなされたドイツからの報告では、末梢血へ芽球が 1%超出現、グレード 3 以上の骨髄線維化、Hb 10 g/dL 以下のリスクファクターのうち、1 個以下しか有さない場合の移植後の 3 年生存率は 67%であるのに対し、2 個以上のリスクファクターを有する場合は 16%と低下している [103]。このように移植以外の治療時に予後が不良であることが予想される症例は、移植治療を選択した場合も予後が不良であるという報告がある一方、1990 年から 2002 年にかけて骨髄線維症に対し同種移植が行われた 25 例のカナダからの報告では、移植前の Lille score が 1 以下の場合の 2 年生存率は 48.6%、2 の場合は 28.5%と有意差を認めていない [104]。以上のように、臨床経過によるリスクを評価し、DIPSS や DIPSSplus で中間-2 リスク以上となった場合、あるいは、低・中間-1 リスク群でも、予後不良染色体など白血病への移行の高リスク群、経過観察中に上述の移行期・超高リスク群に相当する骨髄線維症の増悪を示唆する所見が得られ、特に若年者の場合は造血幹細胞移植を考慮するべきである [58-61,105]。これを支持する報告として、後方視的解析であるが 65 歳未満の原発性骨髄線維症 438 例の解析において、DIPSS リスク別に同種造血幹細胞移植を受けた症例と、移植以外の治療を受けた症例の相対死亡リスクを比較すると、中間-2 リスク以上で同種造血幹細胞移植によるベネフィットが認められている [106]。

2015 年に発表された EBMT/ELN 国際ワーキンググループによるコンセンサスレポートでは、原発性骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植の対象症例は、70 歳未満の中間-2 リスク群、高リスク群、65 歳未満の中間-1 リスク群では、輸血依存、末梢血芽球>1%、予後不良染色体、triple negative の症例、ASXL1 変異陽性など白血病への移行高リスク群が挙げられている（表 8）[92]。

移植時年齢については、症例数は少ないが、米国から 60-78 歳の原発性・二次性骨髄線維症に対して行われた同種造血幹細胞移植で、移植後 100 日死亡 13%、3 年全生存 45%、3 年無増悪生存 40%との報告があり、症例選択にバイアスはあると思われるが、この報告は、合併症のない高齢者では、上述のよ

うに同種移植は治療の選択枝になり得ることを示唆している[107]。

(2) 同種移植における予後因子

同種移植時の予後因子としての DIPSS、DIPSSplus の有用性についても検討されている。シアトルグループは、同種造血幹細胞移植を受けた 170 例について解析し、観察期間中央値 5.9 年で、DIPSS 低リスク群、中間-1 群では生存期間の中央値に達しないが、中間-2 群では 7 年、高リスク群で 2.5 年であり、移植成績が移植前の DIPSS リスクで予測可能であると報告している[108]。また、ドイツのグループからも、76 例の解析で、5 年全生存は、DIPSSplus の低リスク群 100%、中間-1 リスク群 51%、中間-2 リスク群 54%、高リスク群 30%と報告されている[109]。また、BMT/ELN 国際ワーキンググループによるコンセンサスレポートでは、赤血球輸血＞20 単位、脾腫＞22cm、HLA 一致同胞以外のドナー、Performance status>2、HCT-CI スコア>3 をリスク因子として挙げている[92]。

(3) ドナー選択

HLA 一致同胞が得られる症例は全体の 25%程度であり、多くは非血縁ドナーからの移植となる。非血縁者間移植でも HLA 一致同胞間移植と同等の成績が得られるとする報告もみられるが、CIBMTR や、MPN-Research Consortium からの報告でもみられるように、移植後の治療関連死亡は HLA 一致同胞間移植と比較して、非血縁間移植の方が治療関連死亡のリスクが高いとする報告が多い[110,111]。また、EBMT からの報告では、HLA 完全一致ドナーと不一致ドナーでは、移植後非再発死亡は 12%対 38%と不一致ドナーで高くなる[112]。本邦からの報告では骨髄非破壊的前治療による臍帯血移植で、14 例中 13 例で好中球の生着が認められており、データはまだ限られているが、臍帯血も幹細胞ソースの選択枝の一つである[113]。ハプロ一致移植の報告もみられるが、現時点ではエビデンスは少なく、他のドナーソースと比較した報告はみられていない。

(4) 移植前のマネージメント

骨髄線維症で移植適応となる中間-2 リスク以上の症例には、全身症状や脾腫などで ADL の低下している症例が少なからず認められる。同種造血幹細胞移植

前に摘脾や、脾腫の縮小を期待して放射線照射を施行した場合の移植後再発、生存に及ぼす影響については、一定の見解が得られていないが、最近の CIBMTR からの報告では、移植前の摘脾により、移植後生存の改善はみられていない[114]。一方、ドイツのグループは摘脾症例で再発が多いと報告している[112]。これは、脾サイズの大きな症例は進行例が多く、このため再発率が高くなると思われる。移植前の摘脾は移植後の造血回復が早いことが示されているが、摘脾は周術期の合併症、死亡率が高いため、個々の症例での判断が必要であるが、海外の多くのガイドラインでは推奨されていない。脾照射についても、感染症や出血などの合併症がしばしばみられることから、積極的には推奨されていない[92]。この点からは、JAK2 阻害剤は脾容積の減少に有効であり、移植前治療との組み込むかたちで移植前摘脾の代替となり得ると思われるが、今後の検討が必要である[105,115]。

同種造血幹細胞移植前の ruxolitinib の投与についても、後方視的解析が報告され、また、前向き試験の結果も報告されつつある[116]。Ruxolitinib 投与によって期待されることは、全身状態の改善による非再発死亡の減少、脾腫の縮小による生着不全の減少、炎症性サイトカイン抑制による生着不全および GVHD リスクの減少が挙げられる。一方、懸念される有害事象としては ruxolitinib 投与終了時の離脱症候群、造血回復の遅延、感染症リスクの増大、GVL 効果の減少等が挙げられる[92,117,118]。初期の前向き試験の JAK ALLO 試験においては、ruxolitinib 終了後（経過中に摘脾を行った症例を含む）、移植前処置前後で心原性ショックや腫瘍崩壊症候群などの致死的な有害事象が報告され、症例登録が中断されている[119]。その原因については急激な ruxolitinib の中止や摘脾の影響が推測されている。その後、移植前処置直前まで ruxolitinib を継続するなどした複数の後方視的解析では、重篤な有害事象のリスクは低いと報告されている[116,118,120,121]。臨床経験が限られるため、現時点では臨床試験に限って使用すべきであると考えられるが、移植前に JAK2 阻害剤を使用している場合は、少なくとも移植前処置開始まで継続し、減量・中止するなどの対応が必要である[121]。海外では同種造血幹細胞移植前のマネージメントに ruxolitinib を組み込んだ前

向き臨床試験が複数行われており、2016 年の米国血液学会でも preliminary な結果の報告がみられているが、最終解析まで、もうしばらく時間を要すると思われる [62,116]。また、Shanavas らの後方視的解析では移植前に JAK2 阻害剤を使用した場合、DIPSS スコア、ドナータイプとともに JAK2 阻害剤に対する反応性が予後因子となることが示されている。JAK2 阻害剤で臨床的に改善が見られている群では、全生存、非再発死亡、再発率はいずれも、JAK2 阻害剤使用中に白血病へ移行した群よりもよく、移植時期を考慮する際に参考となる所見である [121]。

(5) 骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植の治療成績

骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植の主な治療成績を表 9 に示す。これらの報告から、同種造血幹細胞移植は原発性/二次性骨髄線維症の治癒的治療となり得ること明らかである。骨髄の線維化が著明であるにもかかわらず、移植した造血幹細胞は生着可能で、骨髄の線維化も生着に伴って半数以上の症例で消失がみられるとされている。しかし、骨髄線維症に対する骨髄破壊的前処置後の同種造血幹細胞移植は、移植関連死亡率が 30-50%と高いことが問題であり、それに伴い、総生存率は 50-60%にとどまっている。また比較的高齢者に発症することから、骨髄破壊的前処置の適応になりにくい症例も多く、最近では、治療関連毒性がより少ない骨髄非破壊的前処置後の移植の報告が多い [116]。

骨髄線維症に対する同種移植のまとまった初期の成績としては、1999 年の EBMT、Fred Hutchinson がんセンター を含む国際共同研究による報告が挙げられる [122]。1979 年から 1997 年の間に骨髄線維症に対し同種移植が行われた 55 例（年齢中央値は 42 歳）で、うち 49 例が HLA 一致血縁者間移植であった。移植前処置は、TBI を含むレジメンが 35 例、busulfan を含むレジメンが 17 例で、GVHD 予防は、47 例が CyA を含むレジメンで行われている。4 例は移植片の生着の評価以前に死亡し、1 例(2%)で生着不全を認めた。残りの 50 例(91%)で生着が認められている。移植後の予測 5 年生存率は 47 %、無イベント生存率は 39%、再発は 13 例(24%)で、移植 1 年以内の移植関連死亡は 27 %であった。骨髄線維症においても、速やかな生着が得られ、約半数で長期生存が得

られること、また、移植によって、半数以上の症例で、骨髄線維化も寛解が得られることが示された。

その後の同種移植の大規模な成績としては、2010 年に Center for International Bone Marrow Transplant Research (CIBMTR)のデータベースを用いた後方視的解析の結果の報告が挙げられる [114]。1989 年から 2002 年までに施行された 289 例が解析され、年齢中央値は 47 歳で、162 例が HLA 一致同胞間移植、HLA 不適合血縁者間移植が 26 例、非血縁者間移植が 101 例であった。65 例で、移植前に摘脾が施行されている。移植前治療は、20-30%で骨髄非破壊的前処置が選択されている。好中球の生着は、HLA 一致同胞間移植で 95%、非血縁者間移植で 83%に得られている。移植後 1 年での治療関連死亡は、HLA 一致同胞間移植で 27%、非血縁者間移植で 43%であった。移植後 5 年での再発は、HLA 一致同胞間移植で 32%、非血縁者間移植で 23%、移植後 5 年生存率は、HLA 一致同胞間移植で 37%、非血縁者間移植で 30%であった。急性 GVHD(II-IV 度)は、HLA 一致同胞間移植で 43%、非血縁者間移植で 40%に、慢性 GVHD は、HLA 一致同胞間移植で 40%、非血縁者間移植で 32%にみられている。移植前の脾腫と生着不全、移植前の摘脾と生着不全や生着までの期間には差はみられていない。骨髄非破壊的前処置では、移植後 1 年の治療関連死亡 15%、3 年無病生存率 39%で、骨髄破壊的前処置と差はみられなかったが、非血縁者間移植では、移植後 1 年の治療関連死亡 49%、 3 年無病生存率 17%と低い傾向がみられている。

わが国からは、村田らが日本造血細胞移植学会一元化登録事業データ(TRUMP)を用いた解析結果を報告している。PMF に対する初回移植成績としては、ドナーソース別に 5 年生存率は、血縁骨髄 63%、血縁末梢血 43%、非血縁骨随 41%、臍帯血（2 年生存率）36%となっている。多変量解析では、ドナーソースは移植後生存に有意な因子としては抽出されず、PS>2 が予後不良因子として抽出されている。骨髄非破壊的移植が全体の 76%を占めるが、骨髄破壊的移植と非再発死亡、全生存に差はみられていない [123]。

以上のように、骨髄の線維化があっても生着が得られ、約 30-50%に長期生

存が得られる。一方、生着不全は 2-25%にみられている [112,124]。生着不全に関わる因子として、移植前の ATG の使用、非血縁者間移植などを挙げている報告もあるが、現在までのところ生着不全のリスク因子は明らかではない。また、骨髄線維症ではおそらく移植前の原疾患による浸潤のため、移植後の肝障害、とくに肝類洞症候群のリスクが高いとされている。

骨髄線維症は比較的高齢者に発症することから、移植関連死亡率が高いことが問題となり、治療関連毒性がより少ない骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植が試みられてきた。骨髄破壊的前処置と非破壊的前処置を比較した前向き試験は存在しないが、後方視的解析では両者に移植成績の差はみられていない [110,125-127]。患者年齢層が高齢に偏るため、多くの症例では骨髄非破壊的前処置が選択されている。若年者での比較が望ましいが、骨髄線維症の発症頻度を考慮すると臨床試験での比較は困難と思われる。したがって現状では、臨床試験でない場合は、骨髄非破壊的前処置による移植は 50 歳以上の症例に限るべきであろう。

骨髄線維症に対する骨髄非破壊的前治療後の造血幹細胞移植の治療効果を検討した前向き試験の結果も報告されている。European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)による多施設共同第 2 相試験では、骨髄線維症 103 例（原発性 63 例、二次性 40 例を含む）に対して、ブスルファン(10mg/kg)、フルダラビン(180mg/sqm)、抗ヒト胸腺細胞抗体の前治療による移植成績が報告されている [112]。年齢中央値は 55 歳であり、ドナーは血縁者が 33 例、非血縁者が 70 例で、好中球の生着は 18 日、血小板の生着は 22 日で、2 例を除く全例で生着が得られている。移植後 1 年の非再発死亡は 16%、3 年再発率は 22%、5 年無病生存率は 51%、5 年全生存率は 67%であった。予後不良因子として年齢 55 歳以上、HLA 不適合が挙げられている。移植後 100 日で 69%、 移植後 1 年で 93%に骨髄の線維化が消失もしくはほぼ消失していた。また、Myeloproliferative Disorder Research Consortium (MPD-RC) 101 は、フルダラビン、メルファラン、ウサギ ATG による骨髄非破壊的前治療の前向き試験で、2010 年に中間解析が報告されているが、非血縁者間移植では、治

療関連死亡が 49%と高く、骨髄非破壊的移植の場合のドナーソースの重要性を報告している[105]。

骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植の前向き試験は限られているため、至適な移植前処置は明らかではない。骨髄非破壊的前処置では、フルダラビン／ブズルファンもしくは、フルダラビン／メルファランが主に用いられているが、その至適投与量や、これらに追加する抗ヒト胸腺細胞抗体や全身放射線照射の要否・投与量（線量）など、まだまだ検討すべき課題が多い。

4) 特殊な状況での治療

(1) 妊娠合併

発症年齢の中央値が 66 歳であることから、妊娠合併は極めてまれで、報告もほとんど見られない。流産は死産などの合併率が高いことが示唆されるが、エビデンスに乏しい。妊娠中は、血栓症の予防など、本態性血小板血症のガイドラインに沿った対応が推奨される[58]。

(2) 急性白血病への移行例の治療

骨髄線維症から急性転化して急性白血病へ移行した場合の予後は極め手厳しく、生存期間は 6 ヶ月未満である場合がほとんどである[128]。

移植適応年齢であれば、同種造血幹細胞移植を考慮する[58]。少数例ではあるが、急性骨髄性白血病に準じた寛解導入療法により、慢性期が得られた時点で、速やかに同種造血幹細胞移植を施行することにより、長期寛解の報告がある[129]。腫瘍量が多い時点での移植は、再発リスクが極めて高い。姑息的な治療としては、単剤で、azacitidine が一定の奏功を示したとの報告があるが[130]、少数例の報告で、エビデンスには乏しい。

表 1．骨髄増殖性腫瘍でみられる主な遺伝子変異の頻度

遺伝子の機能	遺伝子変異	PMF (%)	PV (%)	ET (%)
サイトカインシグナル	*JAK2V617F*	50-60	95	50-60
	JAK2 exon 12	—	3-4	—
	MPL	9	—	4
	CALR	20-25	—	20-25
	CBL	6	—	まれ
	LNK	まれ	まれ	まれ
スプライソソーム	*SRSF2*	17	—	—
	SF3B1	6.5	—	まれ
エピゲノム制御分子	*ASXL1*	8-26	2	まれ
	IDH1/2	4.2	1.9	0.8
	EZH2	13	3	—
	TET2	8	10	5

文献[23]より改変引用

表２．原発性骨髄線維症の診断に必要な検査

1. 現病歴と理学的所見
2. 末梢血　赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数および分画、血小板数
3. 末梢血の細胞表面抗原検査(CD34)
4. 生化学　LDH
5. 骨髄穿刺および生検
6. 染色体検査　dry tap のため骨髄液が得られない場合は、末梢血で検査を行う
7. 腹部エコー・CT・MRI・骨髄シンチなどの画像診断
8. *JAK2* 変異（末梢血好中球を用いておこなう）

表３．WHO2008 による原発性骨髄線維症の診断基準

大項目	１．	細網線維又はコラーゲン線維化を伴った巨核球の増殖と異形成があること、あるいは、細網線維の増生が認められない場合は、巨核球の増殖と異形成に加え、顆粒球系細胞の増加と、しばしば赤芽球系の抑制を特徴とする、骨髄細胞成分の増加を伴うこと（例えば、線維化前の原発性骨髄線維症。）
	２．	CML、PV、MDS や他の骨髄系腫瘍の診断基準を満たさない。
	３．	JAK2V617F 変異や MPLW515k/L のような、造血細胞のクローン性増殖を示す所見がある、あるいは、クローン性増殖の所見が認められない場合は、骨髄の線維化や変化が、感染症、自己免疫疾患、慢性炎症、ヘアリー細胞白血病や他のリンパ系腫瘍、転移性腫瘍、中毒による骨髄障害などによる、反応性の変化ではないこと。
小項目	１．	末梢血に赤芽球、骨髄芽球が出現
	２．	血清 LDH の増加
	３．	貧血
	４．	触知可能な脾腫

大項目３つすべてと小項目を２つ満たす。

表 4-1. WHO2016 による前線維化期原発性骨髄線維症の診断基準

大項目	1.	巨核球の増殖と異形成が存在するが、グレード 1 をこえる細網線維の増生は伴わない。年齢に比して骨髄の細胞数の増加を認め、顆粒球系細胞の増殖としばしば赤芽球系細胞の減少を伴う。
	2.	BCR-ABL 陽性 CML、PV、ET、MDS や他の骨髄性腫瘍の WHO 基準をみたさない。
	3.	JAK2、CALR、MPL いずれかの遺伝子変異を認める。これらの遺伝子変異がない場合は、他のクローナルマーカーが存在するか、クローナルマーカーを認めない場合には、反応性の骨髄細網線維増生の所見がないこと。
小項目		下記のいずれかを 2 回連続して認める。
	a.	併存症によらない貧血
	b.	白血球数≥11,000/μL
	c.	触知可能な脾腫がある
	d.	血清 LDH の上昇

大項目 3 つすべてと小項目を 1 つ以上満たす。

注：JAK2、CALR、MPL いずれの遺伝子変異も認めない場合には、他の頻度の高い遺伝子変異（ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1）の検索が診断の助けとなる。
注：反応性（二次性）の軽度細網線維増加（グレード 1）を生じる病態としては、感染症、自己免疫疾患、慢性炎症、有毛細胞性白血病や他のリンパ系腫瘍、癌の転移、中毒による骨髄障害が挙げられる。

表 4-2. WHO2016 による原発性骨髄線維症の診断基準

大項目	1．	巨核球の増加と異形成が認められる。通常は、細網線維もしくはコラーゲン線維の増生（グレード２，３）を伴う。
	2．	BCR-ABL 陽性 CML、PV、ET、MDS や他の骨髄性腫瘍の WHO 基準をみたさない。
	3．	JAK2、CALR、MPL いずれかの遺伝子変異を認める。これらの遺伝子変異がない場合は、他のクローナルマーカーが存在するか、クローナルマーカーを認めない場合には、反応性の骨髄細網線維増生の所見がないこと。
小項目		下記のいずれかを 2 回連続して認める。
	a.	併存症によらない貧血
	b.	白血球数≥11,000/μL
	c.	触知可能な脾腫がある
	d.	血清 LDH の上昇
	e.	白赤芽球症

大項目３つすべてと小項目を１つ以上満たす。

注：JAK2、CALR、MPL いずれの遺伝子変異も認めない場合には、他の頻度の高い遺伝子変異（ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1）の検索が診断の助けとなる。
注：反応性（二次性）の軽度細網線維増加（グレード 1）を生じる病態としては、感染症、自己免疫疾患、慢性炎症、有毛細胞性白血病や他のリンパ系腫瘍、癌の転移、中毒による骨髄障害が挙げられる。

表５．WHO2016 による骨髄線維化のグレード分類

MF-0	交差像のない散在性の線状の細網線維。正常骨髄に相当する。
MF-1	細網線維の粗なネットワークが見られ、多くの交差像が、特に血管周囲にみられる
MF-2	細網線維が高度な交差像を伴って、びまん性かつ高密度に増加、ときに局所の膠原線維に矛盾しない太い線維束や、局所性の骨硬化像がみられる
MF-3	細網線維が高度な交差像と膠原線維として矛盾しない太い線維の粗い束を伴って、びまん性かつ高密度に増加、通常、骨硬化像を伴う

表６　原発性骨髄線維症の代表的な国際予後スコアリングシステム

予後因子	IPSS	DIPSS	aaDIPSS	DIPSS Plus
年齢>65 歳	1	1		1
持続する症状★1	1	1	2	1
Hb<10g/dL	1	2	2	1
WBC>25,000/μL	1	1	1	1
末梢血芽球≧1%	1	1	2	1
血小板＜10 万				1
赤血球輸血依存★2				1
予後不良染色体★3				1

★1 10%以上の体重減少、発熱、盗汗

★2 骨髄線維症に関連し、赤血球輸血による加療を要する症候性貧血、またはその既往

★3 複雑核型あるいは括弧内の染色体異常を１つあるいは２つ含む［+8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), or 11q23 rearrangements］

リスク分類	スコア合計			
低リスク	0	0	0	0
中間-1 リスク	1	1,2	1,2	1
中間-2 リスク	2	3,4	3,4	2,3
高リスク	≧3	5,6	≧5	≧4

表 7　国際予後スコアリングシステムのわが国の症例への適用

リスク群	IPSS		DIPSS		DIPSS Plus	
	原報	日本	原報	日本	原報	日本
低リスク	11.3	18.6	到達せず	18.6	15.4	18.6
中間-1 リスク	7.9	5.5	14.2	4.3	6.5	10.7
中間-2 リスク	4.0	3.2	4	3.0	2.9	3.7
高リスク	2.3	2.4	1.5	2.9	1.3	2.2

生存期間中央値(年)(診断時より)

文献[4]より引用

表 8　原発性骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植の対象症例

70 歳未満の中間-2 リスク群、高リスク群
65 歳未満の中間-1 リスク群については
輸血依存
末梢血芽球>2%
予後不良染色体
Triple negative
ASXL1 変異陽性

EBMT/ELN 国際ワーキンググループによるコンセンサスレポートより [92]

表９　骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植の成績

報告者 (報告年)	症例数	年齢中央値 (範囲)	移植前治療	ドナー血縁/非血縁	生着不全	移植関連死亡	全生存
Guardiola (1999)[122]	55	42 (4-53)	MAC 55	49/6	9%	27%	47%
Deeg (2003)[102]	56	43 (10-66)	MAC 56	36/20	5%	32%	58%
Kerbauy (2007)[131]	104	49 (18-70)	MAC 95 RIC 9	59/45	10%	34%	61%
Patriarca (2008)[110]	100	49 (21-68)	MAC 48 RIC 52	82/18	12%	43%	42%
Kroger (2009)[112]	103	55 (32-68)	RIC 103	33/70	2%	16%	67%
Bacigalulpo (2010)[132]	46	51 (24-67)	RIC 46	32/14	n/a	24%	45%
Ballen (2010)[114]	289	47 (18-73)	MAC 229 RIC 60	188/101	Sib 9% URD 20%	Sib18% URD 35%	Sib 37% URD 30%
Stewart (2010)[133]	51	MAC 38 (19-54) RIC 54 (40-64)	MAC 27 RIC 24	33/18	RIC 17%	MAC 26% RIC 21%	MAC 44% RIC 31%
Takaki (2010)[113]	14	58 (46-72)	RIC 14	-/14 (CBT)	7%		29%
Robin (2011)[111]	147	53 (20-68)	MAC 46 RIC 101	86/61	10%	39%	39%
Samuelson (2011)[107]	30	65 (60-78)	MAC 3 RIC 27	15/15	10%	13%	45%
Abelsson (2012)[126]	92	MAC 46 (34-58) RIC 55 (47-63)	MAC 40 RIC 52	37/45	14%	MAC 18% RIC 6%	MAC 49% RIC 59%
Nivison-Smith (2012)[134]	57	47 (16-71)	MAC 40 RIC 17	46/11	16%	25%	58%
Rondelli (2014)[135]	66	Sib 55 (40-65) URD 56 (30-65)	RIC 66	32/34	Sib 3% URD 24%	Sib 22% URD 59%	Sib 75% URD 32%

Murata (2014)[123]	83	53 (21-79)	MAC 17 RIC 54	44/28 CBT 11		Rel BM 33% Rel PB 45% UR BM 61% CBT 64%	Rel BM 63% Rel PB 48% UR BM 41% CBT 36%

References

1. Tefferi A: Myelofibrosis with myeloid metaplasia. N Engl J Med 342:1255-65, 2000

2. Deadmond MA, Smith-Gagen JA: Changing incidence of myeloproliferative neoplasms: trends and subgroup risk profiles in the USA, 1973-2011. J Cancer Res Clin Oncol 141:2131-8, 2015

3. Hidaka T, Shide K, Shimoda H, et al: The impact of cytogenetic abnormalities on the prognosis of primary myelofibrosis: a prospective survey of 202 cases in Japan. Eur J Haematol 83:328-33, 2009

4. Takenaka K, Shimoda K, Uchida N, et al: Clinical features and outcomes of patients with primary myelofibrosis in Japan: report of a 17-year nationwide survey by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of Japan. Int J Hematol, 2016

5. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al: Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 365:1054-61, 2005

6. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature 434:1144-8, 2005

7. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al: A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 352:1779-90, 2005

8. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al: Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell 7:387-97, 2005

9. Scott LM, Tong W, Levine RL, et al: JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med 356:459-68, 2007

10. Jones AV, Chase A, Silver RT, et al: JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. Nat Genet 41:446-9, 2009

11. Tanaka M, Yujiri T, Ito S, et al: JAK2 46/1 haplotype is associated with JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms in Japanese patients. Int J Hematol 97:409-13, 2013

12. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al: MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. Blood 108:3472-6, 2006

13. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al: MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. PLoS Med 3:e270, 2006

14. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al: Somatic mutations of

calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med 369:2379-90, 2013

15. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al: Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N Engl J Med 369:2391-405, 2013

16. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al: Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. Blood 123:1552-5, 2014

17. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, et al: JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. Blood 123:1544-51, 2014

18. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al: CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. Leukemia 28:1472-7, 2014

19. Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, et al: Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. Blood 123:e123-33, 2014

20. Araki M, Yang Y, Masubuchi N, et al: Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. Blood 127:1307-16, 2016

21. Chachoua I, Pecquet C, El-Khoury M, et al: Thrombopoietin receptor activation by myeloproliferative neoplasm associated calreticulin mutants. Blood 127:1325-35, 2016

22. Marty C, Pecquet C, Nivarthi H, et al: Calreticulin mutants in mice induce an MPL-dependent thrombocytosis with frequent progression to myelofibrosis. Blood 127:1317-24, 2016

23. Shammo JM, Stein BL: Mutations in MPNs: prognostic implications, window to biology, and impact on treatment decisions. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016:552-560, 2016

24. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al: Mutation in TET2 in myeloid cancers. N Engl J Med 360:2289-301, 2009

25. Tefferi A, Pardanani A, Lim KH, et al: TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. Leukemia 23:905-11, 2009

26. Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, et al: Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. Science 324:930-5, 2009

27. Ko M, Huang Y, Jankowska AM, et al: Impaired hydroxylation of

5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2. Nature doi:10.1038/nature09586, 2010

28. Loh ML, Sakai DS, Flotho C, et al: Mutations in CBL occur frequently in juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 114:1859-63, 2009

29. Grand FH, Hidalgo-Curtis CE, Ernst T, et al: Frequent CBL mutations associated with 11q acquired uniparental disomy in myeloproliferative neoplasms. Blood 113:6182-92, 2009

30. Sanada M, Suzuki T, Shih LY, et al: Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms. Nature 460:904-8, 2009

31. Carbuccia N, Murati A, Trouplin V, et al: Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. Leukemia 23:2183-6, 2009

32. Lee SW, Cho YS, Na JM, et al: ASXL1 represses retinoic acid receptor-mediated transcription through associating with HP1 and LSD1. J Biol Chem 285:18-29, 2010

33. Ernst T, Chase AJ, Score J, et al: Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. Nat Genet advance online publication, 2010

34. Cao R, Wang L, Wang H, et al: Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing. Science 298:1039-43, 2002

35. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al: An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. Science 321:1807-12, 2008

36. Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, et al: IDH1 and IDH2 mutation analysis in chronic- and blast-phase myeloproliferative neoplasms. Leukemia 24:1146-51, 2010

37. Pardanani A, Lasho T, Finke C, et al: LNK mutation studies in blast-phase myeloproliferative neoplasms, and in chronic-phase disease with TET2, IDH, JAK2 or MPL mutations. Leukemia 24:1713-8, 2010

38. Lasho TL, Pardanani A, Tefferi A: LNK mutations in JAK2 mutation-negative erythrocytosis. N Engl J Med 363:1189-90, 2010

39. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al: DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 363:2424-33, 2010

40. Yan XJ, Xu J, Gu ZH, et al: Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia. Nat Genet 43:309-15, 2011

41. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: (ed. by Swerdlow, S.H. et al.). IARC press Lyon:40-50, 2008

42. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al: The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 2016

43. Passamonti F, Maffioli M: Update from the latest WHO classification of MPNs: a user's manual. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016:534-542, 2016

44. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al: Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 29:761-70, 2011

45. Okamura T, Kinukawa N, Niho Y, et al: Primary chronic myelofibrosis: clinical and prognostic evaluation in 336 Japanese patients. Int J Hematol 73:194-8, 2001

46. Cervantes F, Barosi G, Demory JL, et al: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. Br J Haematol 102:684-90, 1998

47. Dupriez B, Morel P, Demory JL, et al: Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. Blood 88:1013-8, 1996

48. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al: New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 113:2895-901, 2009

49. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al: A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood 115:1703-8, 2010

50. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al: DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol 29:392-7, 2011

51. Tam CS, Kantarjian H, Cortes J, et al: Dynamic model for predicting death within 12 months in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. J Clin Oncol 27:5587-93, 2009

52. Tefferi A, Jimma T, Gangat N, et al: Predictors of greater than 80% 2-year mortality in primary myelofibrosis: a Mayo Clinic study of 884 karyotypically annotated patients. Blood 118:4595-8, 2011

53. Tefferi A, Lasho TL, Finke C, et al: Type 1 vs type 2 calreticulin mutations in primary myelofibrosis: differences in phenotype and prognostic impact. Leukemia 28:1568-70, 2014

54. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al: CALR and ASXL1

mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. Leukemia 28:1494-500, 2014

55. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al: The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. Leukemia 28:1804-10, 2014

56. Passamonti F, Rumi E, Caramella M, et al: A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. Blood 111:3383-7, 2008

57. Cervantes F: How I treat myelofibrosis. Blood 124:2635-42, 2014

58. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al: Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. Br J Haematol 158:453-71, 2012

59. Tefferi A: Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 88:141-50, 2013

60. Tefferi A: How I treat myelofibrosis. Blood 117:3494-504, 2011

61. Vannucchi AM: Management of myelofibrosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011:222-30, 2011

62. Mascarenhas J: Looking forward: novel therapeutic approaches in chronic and advanced phases of myelofibrosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015:329-39, 2015

63. Tefferi A: Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. Am J Hematol 91:50-8, 2016

64. Tefferi A: Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 89:915-25, 2014

65. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al: Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 26 Suppl 5:v85-99, 2015

66. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 366:799-807, 2012

67. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, et al: Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 31:1285-92, 2013

68. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, et al: Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. Br J Haematol 162:229-39, 2013

69. Tefferi A: Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 86:1017-26, 2011

70. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Domingo A, et al: Efficacy and tolerability

of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. Br J Haematol 129:771-5, 2005

71. Shimoda K, Shide K, Kamezaki K, et al: The effect of anabolic steroids on anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia: retrospective analysis of 39 patients in Japan. Int J Hematol 85:338-43, 2007

72. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, et al: Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. Leukemia 21:1827-8, 2007

73. Petti MC, Latagliata R, Spadea T, et al: Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 116:576-81, 2002

74. Faoro LN, Tefferi A, Mesa RA: Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. Eur J Haematol 74:117-20, 2005

75. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P: Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. Leukemia 22:1990-8, 2008

76. Ianotto JC, Kiladjian JJ, Demory JL, et al: PEG-IFN-alpha-2a therapy in patients with myelofibrosis: a study of the French Groupe d'Etudes des Myelofibroses (GEM) and France Intergroupe des syndromes Myeloproliferatifs (FIM). Br J Haematol 146:223-5, 2009

77. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al: A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. Br J Haematol 148:961-3, 2010

78. Sirhan S, Lasho TL, Hanson CA, et al: The presence of JAK2V617F in primary myelofibrosis or its allele burden in polycythemia vera predicts chemosensitivity to hydroxyurea. Am J Hematol 83:363-5, 2008

79. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, et al: Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 103:505-11, 1998

80. Kitanaka A, Takenaka K, Shide K, et al: Splenic irradiation provides transient palliation for symptomatic splenomegaly associated with primary myelofibrosis: a report on 14 patients. Int J Hematol 103:423-8, 2016

81. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, et al: Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. Blood 95:2226-33, 2000

82. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al: JAK inhibition with ruxolitinib

versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 366:787-98, 2012

83. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al: Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. N Engl J Med 363:1117-27, 2010

84. Oritani K, Okamoto S, Tauchi T, et al: A multinational, open-label, phase 2 study of ruxolitinib in Asian patients with myelofibrosis: Japanese subset analysis. Int J Hematol 101:295-304, 2015

85. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al: Efficacy, safety and survival with ruxolitinib treatment in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica, 2013

86. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al: Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica 100:479-88, 2015

87. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al: Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. Leukemia 30:1701-7, 2016

88. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, et al: A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase 3 trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. Haematologica, 2015

89. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, et al: Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. Haematologica 101:1065-73, 2016

90. Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, et al: Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. Br J Haematol 170:29-39, 2015

91. Mesa RA, Cortes J: Optimizing management of ruxolitinib in patients with myelofibrosis: the need for individualized dosing. J Hematol Oncol 6:79, 2013

92. Kroger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al: Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. Leukemia 29:2126-33, 2015

93. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, et al: A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood 101:2534-41, 2003

94. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, et al: Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood 108:1158-64, 2006

95. 下田和哉、原田実根: 骨髄線維症の新しい治療法　サリドマイドと造血幹細胞移植. 東京, 中外医学社, 2005 pp. 68-77

96. Strupp C, Germing U, Scherer A, et al: Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis. Eur J Haematol 72:52-7, 2004

97. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, et al: Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. J Clin Oncol 22:424-31, 2004

98. Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, et al: Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. Cancer 106:1974-1984, 2006

99. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, et al: Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. J Clin Oncol 27:4760-6, 2009

100. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, et al: Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. Blood 116:4436-8, 2010

101. List A, Dewald G, Bennett J, et al: Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med 355:1456-65, 2006

102. Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. Blood 102:3912-8, 2003

103. Ditschkowski M, Beelen DW, Trenschel R, et al: Outcome of allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. Bone Marrow Transplant 34:807-13, 2004

104. Daly A, Song K, Nevill T, et al: Stem cell transplantation for myelofibrosis: a report from two Canadian centers. Bone Marrow Transplant 32:35-40, 2003

105. McLornan DP, Mead AJ, Jackson G, et al: Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2012. Br J Haematol 157:413-25, 2012

106. Kroger N, Giorgino T, Scott BL, et al: Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. Blood 125:3347-50; quiz 3364, 2015

107. Samuelson S, Sandmaier BM, Heslop HE, et al: Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in 30 patients 60-78 years of age. Br J Haematol 153:76-82, 2011

108. Scott BL, Gooley TA, Sorror ML, et al: The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell

transplantation. Blood 119:2657-64, 2012

109. Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trenschel R, et al: Dynamic International Prognostic Scoring System scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. Haematologica 97:1574-81, 2012

110. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). Haematologica 93:1514-22, 2008

111. Robin M, Tabrizi R, Mohty M, et al: Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). Br J Haematol 152:331-9, 2011

112. Kroger N, Holler E, Kobbe G, et al: Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 114:5264-70, 2009

113. Takagi S, Ota Y, Uchida N, et al: Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for myelofibrosis. Blood 116:649-52, 2010

114. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al: Outcome of transplantation for myelofibrosis. Biol Blood Marrow Transplant 16:358-67, 2010

115. Gupta V, Hari P, Hoffman R: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. Blood 120:1367-79, 2012

116. Devlin R, Gupta V: Myelofibrosis: to transplant or not to transplant? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016:543-551, 2016

117. Ballinger TJ, Savani BN, Gupta V, et al: How we manage JAK inhibition in allogeneic transplantation for myelofibrosis. Eur J Haematol 94:115-9, 2015

118. Stubig T, Alchalby H, Ditschkowski M, et al: JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis. Leukemia 28:1736-8, 2014

119. Robin M, Francois S, Huynh A, et al: Ruxolitinib Before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) In Patients With myelofibrosis : a Preliminary Descriptive Report Of The JAK ALLO Study, a Phase II Trial Sponsored By Goelams-FIM In Collaboration With The Sfgmtc. Blood 122:306, 2013

120. Jaekel N, Behre G, Behning A, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in patients pretreated with the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib. Bone Marrow Transplant 49:179-84, 2014

121. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, et al: Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. Biol Blood Marrow Transplant 22:432-40, 2016

122. Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, et al: Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: a European Group for Blood and Marrow Transplantation, Societe Francaise de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Center Collaborative Study. Blood 93:2831-8, 1999

123. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, et al: Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT. Bone Marrow Transplant 49:355-60, 2014

124. Gupta V, Gotlib J, Radich JP, et al: Janus Kinase Inhibitors and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis. Biol Blood Marrow Transplant, 2014

125. Gupta V, Kroger N, Aschan J, et al: A retrospective comparison of conventional intensity conditioning and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis. Bone Marrow Transplant 44:317-20, 2009

126. Abelsson J, Merup M, Birgegard G, et al: The outcome of allo-HSCT for 92 patients with myelofibrosis in the Nordic countries. Bone Marrow Transplant 47:380-6, 2012

127. Merup M, Lazarevic V, Nahi H, et al: Different outcome of allogeneic transplantation in myelofibrosis using conventional or reduced-intensity conditioning regimens. Br J Haematol 135:367-73, 2006

128. Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, et al: Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. Blood 105:973-7, 2005

129. Ciurea SO, de Lima M, Giralt S, et al: Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis with leukemic transformation. Biol Blood Marrow Transplant 16:555-9, 2010

130. Thepot S, Itzykson R, Seegers V, et al: Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). Blood 116:3735-42, 2010

131. Kerbauy DM, Gooley TA, Sale GE, et al: Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. Biol Blood Marrow Transplant 13:355-65, 2007

132. Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, et al: Allogeneic hemopoietic SCT

for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. Bone Marrow Transplant 45:458-63, 2010

133. Stewart WA, Pearce R, Kirkland KE, et al: The role of allogeneic SCT in primary myelofibrosis: a British Society for Blood and Marrow Transplantation study. Bone Marrow Transplant 45:1587-93, 2010

134. Nivison-Smith I, Dodds AJ, Butler J, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelofibrosis in Australia and New Zealand: older recipients receiving myeloablative conditioning at increased mortality risk. Biol Blood Marrow Transplant 18:302-8, 2012

135. Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, et al: MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. Blood 124:1183-91, 2014

Fanconi 貧血診療の参照ガイド
平成 28 年度改訂版

Fanconi 貧血診療の参照ガイド
改訂版作成のためのワーキンググループ

矢部普正　（東海大学　基盤診療学系）
矢部みはる　（東海大学　基盤診療学系）
小島勢二　（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）
高田　穣　（京都大学　放射線性物研究センター）
小原　明　（東邦大学大森病院・輸血部）
谷ヶ崎博　（日本大学　小児科）

平成 29 年（2017 年）1 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(FA)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、FA 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)]。近年における遺伝子解析の進歩により FA の原因遺伝子が次々と同定され、DNA 修復や発がんへの関与の機序が解明されてきた[5)]。

FA 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）や急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)などの血液腫瘍や扁平上皮がんなどの固形がん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、造血不全や造血器腫瘍に対して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、移植方法の進歩により、飛躍的に治療成績が向上した。一方、固形がんの治療は困難で未だ予後不良である。FA は、稀少疾患のため、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 FA 患者に対し現時点で最も推奨される診療の参照ガイドを作成した。治療の核となるのは造血幹細胞移植であり、FA 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 FA 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

DNA 修復欠損を基盤とした染色体の不安定性を背景に、1）進行性汎血球減少、2）MDS や AML への移行、3）身体奇形、4）固形がん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）性腺機能不全をともなうが、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 AML あるいは固形がん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困難である。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、全例に染色体断裂試験をおこない、FA を除外する必要がある。また、若年者において、頭頚部や食道、婦人科領域での扁平上皮がんや肝がんの発生がみられた場合や、MDS や AML の治療経過中に過度の薬剤や放射線に対する過度の毒性がみられた場合にも、本疾患を疑い染色体断裂試験をおこなう必要がある。

近年の遺伝子診断の進歩により、80%以上の患者で責任遺伝子が同定されるようになってきた。診断基準案を**以下**に示す。

診断のカテゴリー

A 症状

１．汎血球減少

国際 Fanconi 貧血登録の血球減少基準に準じ、以下の基準のいずれかを認める。

貧血：ヘモグロビン　10g/dl 未満

好中球数：1,000/μl 未満

血小板：100,000/μl 未満

２．皮膚の色素沈着

３．身体奇形

上肢：　親指の欠損・低形成、多指症、橈骨・尺骨の欠損

下肢：　つま先合指、かかとの異常、股関節脱臼

骨格系：　小頭症、小顎症、二分脊椎、側湾症、肋骨の変形・欠損

性腺：　男性：性器形成不全症、停留睾丸、尿道下裂、小陰茎

女性：性器形成不全症、双角子宮、月経異常

眼：　小眼球、斜視、乱視、白内障

耳：　難聴、外耳道閉鎖、形態異常、中耳の異常

腎： 低形成、欠損、馬蹄腎、水腎症
消化管： 食道閉鎖、十二指腸閉鎖、鎖肛、気管食道瘻
心： 動脈管開存、心室中隔欠損等種々の先天性心奇形
４． 低身長：半数以上は年齢相応身長の−２SD 以下である。
５． 性腺機能不全

B 検査所見
１．染色体不安定性（染色体脆弱）を示し、MMC などの DNA 鎖間架橋薬剤で処理をすると、染色体の断裂の増強やラジアル構造を持つ特徴的な染色体が観察される。

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
先天性角化不全症、Schwachman-Diamond 症候群、先天性無巨核球性血小板減少症、Pearson 症候群、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

D 遺伝学的検査
１．FA 遺伝子の変異（現時点で DNA の修復に働く 21 の Fanconi 貧血責任遺伝子が報告されている（*FANCA*、*FANCB*、*FANCC*、*FANCD1 (BRCA2)*、*FANCD2*、*FANCE*、*FANCF*、*FANCG*、*FANCI*、*FANCJ (BRIP1)*、*FANCL*、*FANCM*、*FANCN (PALB2)*、*FANCO (RAD51C)*、*FANCP (SLX4)*、 *FANCQ (XPF)*、 *FANCR(RAD51)*、*FANCS (BRCA1)*、 *FANCT (UBE2T)*、*FANCU(XRCC2)*、*FANCV(REV7)*）

（１） B と C、を満たし、A の１項目以上を満たす
（２） 染色体脆弱の評価が困難な症例では A の１項目以上を満たし、*FANCB* と *FANCR* を除く D のいずれかの遺伝子変異を両アレルで証明、あるいは男性で *FANCB* の変異を証明

3）造血不全の重症度分類（表 1）
表 1 に示した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. 再生不良性貧血の重症度基準(平成 16 年度修正)

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の２項目以上を満たす 網赤血球 60,000/μｌ未満 好中球 1,000/μｌ未満 血小板 50,000/μｌ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/μｌ未満 好中球 1,000/μｌ未満 血小板 50,000/μｌ未満
stage 4	重 症	以下の２項目以上を満たす 網赤血球 20,000/μｌ未満 好中球 500/μｌ未満 血小板 20,000/μｌ未満
stage 5	最重症	好中球 200/μｌ未満に加えて、以下の１項目以上を満たす 網赤血球 20,000/μｌ未満 血小板 20,000/μｌ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。

Fanconi 貧血に関しては上記 Stage2 以上を指定難病の対象とする。
なお、症状の程度が上記の重症度基準等で一定以上に該当しなくとも、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

4）診断のフローチャート（図 1）

FA 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。正常の細胞と比べて多数の染色体断裂と、その結果生じると考えられる染色分体交換が特徴的とされる。また、一部の遺伝子異常ではスクリーニング法として、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優れている。

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）症例では、上記のスクリーニング法では、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なことがある。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や FANCD2 のモノユビキチン化の検査や遺伝子検査なども必要である。また FA 以外の染色体不安定性症候群を鑑別する上で細胞の蛋白や遺伝子診断が有用である。

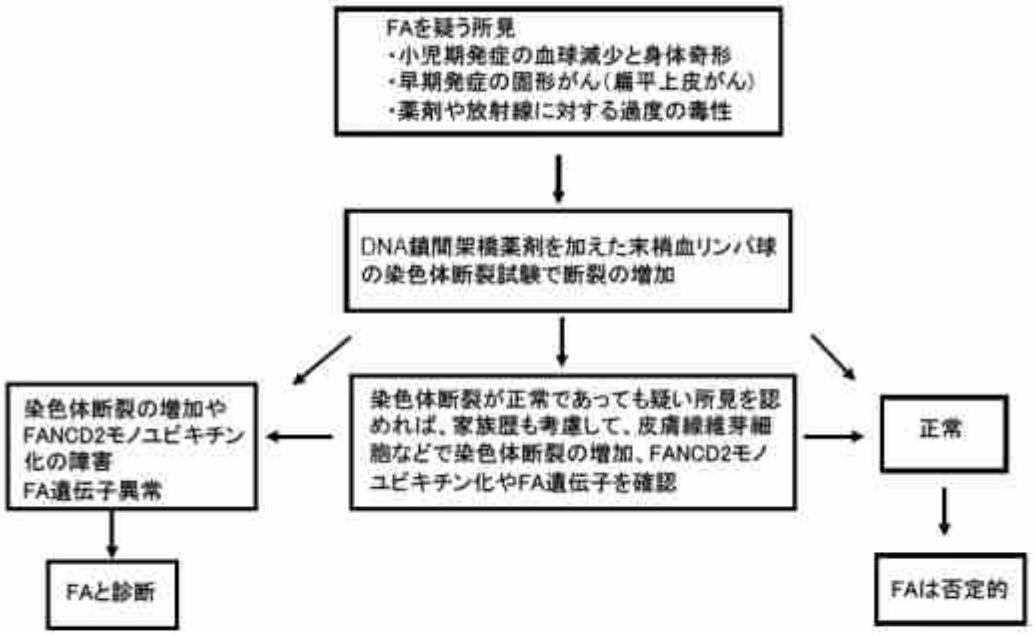


図1. Fanconi貧血診断のフローチャート

5）鑑別診断

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、先天性角化不全症、Schwachman-Diamond 症候群、先天性無巨核球性血小板減少症、 Pearson 症候群などが知られている。また、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。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あり、その多くの原因遺伝子が同定されており、分子病態の解明がすすむとともに、遺伝子診断も可能となっている。それぞれの疾患の概要を示す。

(1) 先天性角化不全症：爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚の色素沈着をともなう。テロメア長を維持する機能の障害が考えられており、*DKC1, TERC, TERT, NOP10, NHP2, TINF2*などの責任遺伝子が見つかっている。扁平上皮がん、MDS、AMLのほか肺線維症などを合併しやすい。

(2) Schwachman-Diamond 症候群： 膵外分泌異常による吸収障害、発育障害と好中球減少を主体とした汎血球減少を主徴とする。骨格異常を伴うことが多く、MDS および AML を発症しやすい。*SBDS* 遺伝子の変異が認められる。

(3) 先天性無巨核球性血小板減少症：巨核球異常による生後早期より出血症状がみられ、血小板減少から汎血球減少症へ移行する。トロンボポエチン受容体であるMPL 遺伝子異常が原因である。

(4) ピアソン症候群： 鉄芽球性貧血と膵外分泌不全を主徴とする。赤芽球系、骨髄芽球系前駆細胞内に特徴的な空胞を認め、環状鉄芽球が多数存在し、汎血球減少症へ移行する。ミトコンドリア DNA の欠失を認める。

(5) 色素性乾皮症: 紫外線により生じる DNA 損傷の修復に欠損のある常染色体劣性遺伝性疾患である。色素斑、脱色素斑、毛細血管拡張、萎縮、さらに、若年で露光部に多数の皮膚がんを生ずる。原因遺伝子となる 8 つの相補性群が知られている。

(6) 毛細血管拡張性運動失調症： 歩行開始時から明らかになる進行性運動失調症、免疫不全症、高頻度の腫瘍発生、内分泌異常症、放射線高感受性、毛細血管拡張、高発がんなどを特徴とする。姉妹染色体分体の交換の頻度の上昇を認める。ATM(Ataxia telangiectasia mutated)遺伝子が同定されている。

(7) ブルーム症候群： 小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全を特徴とする常染色体劣性疾患でがんの高率な発症をともなう。DNA の複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク BLM をコードする blm 遺伝子の異常がみられる。

(8) ナイミーヘン症候群：小頭症、鳥様顔貌、低身長、T 細胞数の低下および B 細胞数の低下にともなう免疫不全による易感染性がみられる。放射線高感受性があり、リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性を特徴とする。NBS1(Nibrin)遺伝子変異が同定され、常染色体劣性遺伝形式をとる。

3. 疫学

1) 発生頻度

1988～2011 年において日本小児血液学会に登録された FA 患者は、造血障害性疾患 1841 例中 111 例（6.0%）を占め、男女差は認めなかった。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。*FANCB* と *FANCR* を除いて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。

2) 自然歴・予後

国際 FA 登録では、1982 年以来、北米の FA 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 33%の患者が MDS や白血病に罹患する。同様に、40 歳までに 28%の患者は固形がんを発症する[7]。文献的報告による 2000 年以降の FA 患者の全生存率の中央値は 29 歳であった[8]。わが国の小児血液学会の集計では、非移植症例 30 例の診断後 10 年生存率は 63%であった[9]。

4. 病因・病態

FA は遺伝的に異なる多数のサブグループから構成され、現時点において 21 群（A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V)にそれぞれ対応する原因遺伝子（たとえば A 群の遺伝子は “*FANCA*”と呼ばれる）が同定されている。遺伝形式は *FANCB*、*FANCR* を除いて常染色体劣性遺伝形式を示す（B 群は X 連鎖劣性型、R 群はデノボの片アレル変異により発症するドミナントネガティブ型)。欧米での検討では、A 群が最も高頻度(60-70%)であり、 C 群、 G 群と併せて 80%以上を占める。しかし、最近の日本人における検討では、C 群はほとんどなく[10]、欧米で非常にまれなタイプが一定数見つかるなどの違いが明らかになりつつある。FA 蛋白質は、他の DNA 損傷応答蛋白質とも相互作用しつつ DNA 鎖間架橋（Interstrand crosslink, ICL）の修復に働く分子経路（FA 経路）（図 2）を形成し、ゲノム安定化によって造血幹細胞の維持生存、発がん抑制に重要な役割を果たしている。

FA 遺伝子の中には、*BRCA2（FANCD1）*, *PALB2（FANCN）*, *BRIP1（FANCJ）*, *RAD51C（FANCO）*, *BRCA1（FANCS）*などのように家族性乳がんの原因となるものが数多く含まれている。これらの分子は、*RAD51*

(FANCR) とともに FA 経路の下流部分に組み込まれた「相同組換え修復」において機能する。家族性乳がんは、片アレル変異で発症しやすい優性遺伝であるが（たとえば母親と娘が二人とも乳がんを発症する等)、FA では同じ遺伝子の両アレル変異で発症するため、両親が保因者であることが原則である。これらの家族性乳がん遺伝子が患児の FA 発症の原因である場合には、両親や家族に発がんリスクの増大（乳がん、卵巣がん、膵がん等）とがん症例の集積が考えられるため、留意するべきである。奇妙なことに、*RAD51C*、*BRCA1* などの変異症例では、骨髄不全の発症が観察されていない。体内の DNA 損傷とその修復に臓器特異性がある一例と思われ、そのメカニズム解明がより深い病態理解につながる可能性がある。

最近ヌクレオチド除去修復に関与する遺伝子（色素性乾皮症の原因となる）である *XPF* が *FANCQ* 遺伝子として同定された。DNA 鎖間架橋の修復には、DNA をいったん切断してから架橋を取り除くなどの複雑なステップが要求される（図２)。XPF はヌクレアーゼであり、鎖間架橋の修復において、ヌクレオチド除去修復におけるものとは違うメカニズムで動員され、DNA を切断する。*XPF* の特定の変異によっては、鎖間架橋の修復のみができずヌクレオチド除去修復は可能なため、色素性乾皮症は発症せず、FA 発症に至ると理解されている。

近年、DNA 架橋を形成する内因性因子としてアセトアルデヒドが注目されている [11]。アルデヒド分解酵素遺伝子である *ALDH2* の遺伝子型と日本人 FA 患者の解析を行い、FA 患者では造血幹細胞におけるアルデヒド蓄積によるゲノム障害が修復できず、骨髄不全が進行する可能性が示唆された [10]。また、この ALDH2 遺伝子型のホモバリアントを持つ FA 患者は、生後すぐに骨髄不全と MDS に陥ることが明らかとなった。ALDH2 バリアントは日本、中国などの東アジア特異的に存在するため、この地域独特の重症病型として重要である [10]。

FA の中でも D1 群、N 群に属する症例は、典型的な FA と異なり、小児期に悪性腫瘍を合併するなど著しく予後不良である [12,13]。その原因遺伝子である *BRCA2*、*PALB2* は相同組換え修復の中心分子であり、それゆえの所見と考えられる。逆に、reversion による体細胞モザイクは骨髄不全の軽症化や自然緩解と関連し、診断においては注意深い解析が必要となり、長期間の観察が望まれる [14]。

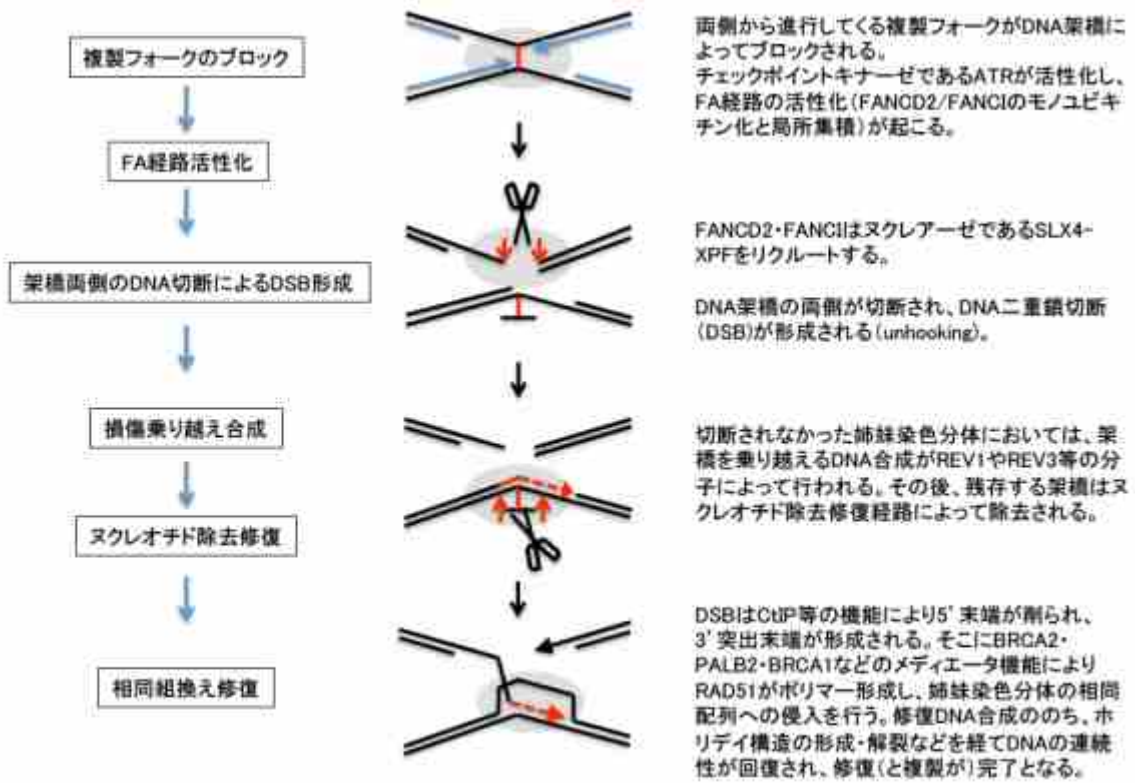


図2. DNA鎖間架橋のFA経路による修復モデル図

5. 臨床症状

1) 合併奇形（**表 2**）

FA 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国際 FA 研究基金の調査では 25%ほど存在するが、わが国における報告では 7%と少なかった。色黒の肌、*café-au-lait* 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) 15)]。

表 2. Fanconi 貧血にみられる合併奇形の頻度

身体異常	文献報告(2000 例から計算)[8)] %	日本 (105 例)[15)] %
皮膚	40	78
低身長	40	72
骨格		
母指/上肢	35	55
下肢	5	−
眼	20	10
耳・聴覚	10	16
頭蓋顔面部	−	12
頭部	20	−
顔面部	2	−
腎	20	16
性腺		
男性	25	12
女性	2	8
心・肺	6	16
消化管	5	14

文献[8) 15)]より引用改変

2) 悪性腫瘍の合併（**表 3, 4**）

悪性腫瘍は、FA にみられる最も重大な合併症であり、MDS や AML への進展のほか、頭頸部や食道、婦人科領域の扁平上皮がんを中心に固形がんの合併がみられる。FA にみられる悪性腫瘍の合併については、欧米では、全症例の 15〜20%に血液腫瘍の、5〜10%に固形がんの合併が報告されている[7) 16) 17)]（**表 3**）。矢部らの集計では、血液腫瘍の合併が 33%、固形がんの合併が 10.4%にみられた[15)]。MDS や AML への移行は思春期から成人期にかけてみられることが多い。MDS や AML を初発症状とすることもあり、染色体核型異常として 7 番染色体や 3q、1q 染色体の異常や複雑核型を認めることが多い[15,18)]。固形がんは移植の有無に関わらず観察され、20 歳代から若年成人にみられる。*FANCD1*、*FANCN* の症例は小児期に悪性腫瘍や白血病などを合併し、著しく予後不良である[12,13)]。Wilms 腫瘍、神経芽細胞腫、髄芽腫をはじめとした脳腫瘍や AML の占める割合が高く、2 つ以上の悪性腫瘍合併例が高頻度にみられた。表 **4** には非移植患者と移植後患者に分けて、FA にみられる悪性腫瘍の内訳を示す。頭頸部扁平上皮がんについては、特定年齢における移植群の発がん危険率は非移植群よりも 4.4 倍と高く、発症年齢中央値も移植群に対し非移植群では有意に若かった[8)]。

表 3 Fanconi 貧血における悪性腫瘍の合併頻度

著者	Alter[16)]	Kutler[7)]	Rosenberg[17)]	矢部[15)]

期間	1927-2001	1982-2001	-2000	1986-2010
症例数	1301	754	145	96
移植症例数	記載無し	219 (24%)	44 (30%)	86 (90%)
男／女	1.23	1.05	1.10	1.00
FA 診断時年齢	7 (0-48)	記載無し	4.8 (0-45)	4.4 (0-24)
中央値 (範囲)				(骨髄不全発症時年齢)
AML・MDS など血液悪性腫瘍(%)	205 (16%)	120 (16%)	32 (22%)	32 (33%)
固形がん(腫瘍) (%)	68 (5%)	73 (10%)	14 (9%)	10 (10.4%)

文献[7) 15) 16) 17)] より引用

表 4 Fanconi 貧血にみられる主な悪性腫瘍の文献報告例[8)]

腫瘍の部位・型	全症例数*	男性	女性	中央値年齢(範囲)
A)非移植患者				
白血病	175	86	71	13(0.1-49)
骨髄異形成症候群	110	56	51	14(2-49)
固形腫瘍	124	42	76	23 (0.2-56)
頭頸部扁平上皮がん	43	17	26	29 (13-56)
食道	14	3	11	29 (20-50)
外陰・肛門	21	0	21	27 (14-38)
子宮頚部	6	0	6	22 (3.7-25)
脳	24	9	11	3 (0.5-11)
乳腺	7	0	7	37 (26-45)
肺	4	4	0	30 (23-34)
胃	3	3	0	21, 22, 35
腎 (Wilms 腫瘍を含む)	17	9	6	1 (0.5-36)
リンパ腫	2	1	1	0.3, 2.5
神経芽腫	6	4	1	0.8 (0.2-1.4)
肝細胞がん	30	20	10	14 (5-50)
肝腺腫	16	7	9	11 (8-48)
B)移植後患者				
白血病	8	-	4	5-18
頭頸部扁平上皮がん	41	22	19	22 (9-34)

*重複がん症例を含む
文献[8)] より引用改変

6. 治療法

FA の治療は骨髄不全と固形がんや種々の身体奇形や内分泌異常の合併症に対する治療がある。身体奇形は小児外科、整形外科、耳鼻科等連携をとり手術を施行する。FA 患者では低身長、糖尿病、甲状腺機能低下症や原発性性腺機能不全などの内分泌異常を伴う症例が多く、病状にあわせて治療を行う。骨髄不全に対する治療につき述べる。

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/μl を維持することが望ましく、出血症状に合わせて目標値を検討する。

2)造血因子

好中球数が 500/μl 以下で感染症の合併がみられた場合には、granulocyte-colony stimulation factor (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

FA 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[19]。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[20]、その投与の適応は慎重に判断する。わが国で使用可能な、蛋白同化ホルモン製剤としてメテノロンがある。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保険適応はなく、使用経験についてまとまった報告はみられない。副腎皮質ステロイドの使用は避ける。

4）造血幹細胞移植

FA 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[21]。しかし、放射線照射を含む移植前治療法と二次発がんの増加が懸念されることから[22][23]、HLA 一致同胞間移植においては、シクロフォスファミド単剤投与による移植前処置も試みられてきた[24]。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 graft-versus-host disease (GVHD)のため十分な移植成績は得られず、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[20]。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。2000 年以降 FA の患者に対し、フルダラビンを含む移植前治療が施行されるようになり状況は一変した。わが国の報告でも、フルダラビンを含む前治療法で移植された HLA 一致血縁ドナーに限らず、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極めて優れた治療成績が得られている[25][26]。**表 5** に海外各施設における FA に対する造血幹細胞移植の治療成績を示す。

表 5　Fanconi 貧血に対する造血幹細胞移植の治療成績

施設	幹細胞ソース	前処置	症例数	GVHD 予防	急性 GVHD Ⅱ-Ⅳ度 (%)	慢性 GVHD (%)	1～3 年生存率 (%)
Seattle[24]	HLA 一致同胞骨髄	CY	9	CyA+MTX	22	0	89
Paris[21]	HLA 一致同胞骨髄	CY+TAI	50	CyA	55	70	74
Brazil[27]	HLA 一致血縁骨髄	CY	43	CyA+MTX	16	28	93
EBMT[20]	HLA 一致非血縁骨髄	CY+TAI CY+TBI±ATG	69	CyA+MTX CyA+corticosteroid CyA±T 細胞除去	43	43	33
EBMT[28]	HLA 一致血縁非血縁骨髄・末梢幹細胞	さまざま	795	さまざま	19-37	16-32	65 (5 年)
Minnesota[29]	非血縁骨髄	Non-Flu(CY+TBI)など Flu+CY+ATG+TBI など	52 46	T 細胞除去 CyA ほか	31	31	13 52
Minnesota[30]	代替ドナー 骨髄・臍帯血	TBI+CY Flu+CY+ATG+TBI	130	T 細胞除去 CyA ほか	20	10	63
Japan[25]	HLA 一致同胞骨髄	CY+TAI/TBI±ATG Flu+CY+ATG	8 7	CyA+MTX CyA+MTX	12 0	38 0	100 100
Japan[26]	代替ドナー 骨髄・臍帯血	Flu+CY+ATG+TAI/TBI	27	tacrolimus+MTX±MMF	11	31	96

HLA: Human Leukocyte Antigen, GVHD: graft-versus-host disease, CY: cyclophosphamide, TAI: thoracoabdominal irradiation, TBI: total body irradiation, ATG: antithymocyte globulin, Flu: fludarabine, CyA: cyclosporine A, MTX: methotrexate, MMF: mycophenolate mofetil

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。

（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。FA に対する造血細胞移植後の二次発がんは、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[31]。また生着不全のリスクが高い非血縁間臍帯血移植も現時点では推奨しないが[32]、少線量放射線とフルダラビンを前処置に用い、移植細胞数も十分な場合には生着率の向上が報告されており、適切な骨髄ドナーが得られない場合には考慮する[33]。

(2) 移植適応

FA 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、非腫瘍化患者でも軽症例を除き 10～15 歳を移植適応年齢の目安とする。全例が移植適応となるわけではなく､**表 6** に示したように､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早期に移植を実施する。また、ALDH2 活性の欠損を伴う例では急速な骨髄不全の進行や MDS へ移行が早く、早期の移植を考慮する [34]。

表 6 Fanconi 貧血の移植適応（推奨）

病型	適応
再生不良性貧血	
Stage Ⅰ(軽　症)	経過観察
Stage Ⅱ(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推奨
Stage Ⅲ(やや重症)	HLA 一致血縁ドナーがいれば同種骨髄移植
Stage Ⅳ,Ⅴ(重症･最重症)	HLA1 抗原不一致血縁ドナー、HLA 一致～HLA1 抗原不一致非血縁ドナーからの移植を含めて適応とする。
骨髄異形成症候群・白血病	
RA	再生不良性貧血に準じるが、顕著な異形成や染色体核型異常を伴う症例では HLA 一致血縁ドナー、HLA 一致非血縁ドナー等を含めて考慮する。
RAEB・白血病	HLA1 抗原不一致血縁ドナー、HLA 一致～HLA1 抗原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 抗原不一致血縁ドナーからの移植も考慮する。

HLA: Human Leukocyte Antigen, RA: refractory anemia, RAEB: refractory anemia with excess of blasts

(3) 移植前処置と GVHD 予防法

再生不良性貧血と MDS や AML に進展した場合とでは移植前処置や GVHD 予防法は異なる。MDS の中でも芽球の増殖を伴わない不応性貧血（RA）までは再生不良性貧血と同じ前処置を用い、予後不良な芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB）以降は AML と同じ前処置を用いる。芽球比率の高い過形成骨髄の症例では、移植前に化学療法を行うことも考慮されるが、化学療法として確立されたレジメンはない。減量した FLAG 療法 [35]や少量シタラビンの持続投与などで効果が得られることもあるが、過度の治療毒性や感染症をおこさないうちに造血幹細胞移植を施行することが重要と思われる。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処置法や GVHD 予防法は変えている。現在の移植方法を**表 7** に示す。GVHD 予防としては、HLA 一致同胞間移植では、10 歳未満の場合シクロスポリンのみを、10 歳以上では短期メソトレキセートを併用し、代替ドナーからの移植ではタクロリムスに短期メソトレキセートを併用する（**表 8**）。

表 7 Fanconi 貧血に対する移植前処置法（推奨）

再生不良性貧血および RA HLA 一致同胞ドナー Flu　25 mg/㎡×6 days (day-7～day-2) CY　10 mg/kg × 4 days (day-5～day-2) ATG　1.25 mg/kg × 4 days (day-5～day-2)	代替ドナー TLI/TAI 3Gy（分割なし）(day-8) Flu　25 mg/㎡×6 days (day-7～day-2) CY　10 mg/kg × 4 days (day-5～day-2) ATG　1.25 mg/kg × 4 days (day-5～day-2)
RAEB および急性白血病（ドナーに関わらず同一前処置） TBI　4.5 Gy (3 分割) (day-9～day-8) Flu　25 mg/㎡×6 days (day-7～day-2) CY　10 mg/kg × 4 days (day-5～day-2) ATG　1.25 mg/kg × 4 days (day-5～day-2)	

HLA: Human Leukocyte Antigen, RA: refractory anemia, RAEB: refractory anemia with excess of blasts, Flu: fludarabine, CY: cyclophosphamide, ATG: antithymocyte globulin, TAI:

thoracoabdominal irradiation, TLI: total lymphoid irradiation, TBI: total body irradiation

表 8 Fanconi 貧血に対する GVHD 予防法（推奨）

ドナー	GVHD 予防
HLA 一致同胞ドナー 10 歳未満 10 歳以上	 CyA（1.5mg/kg ×2/日 2 または 3 時間点滴） CyA（1.5mg/kg ×2/日 2 または 3 時間点滴)および 短期 methotrexate(day 1 に 10 mg/㎡, day 3, 6,(11)に 7 mg/㎡)の併用
代替ドナー （年齢は問わない）	tacrolimus（0.02 - 0.03mg/kg/日 持続点滴）および 短期 methotrexate（day 1 に 15 mg/㎡, day 3,6,11 に 10 mg/㎡)の併用

GVHD: graft-versus-host disease, HLA: Human Leukocyte Antigen, CyA: cyclosporine A

7. 問題点・将来展望

わが国の FA 患者は、小児血液・がん学会の疾患登録や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、FA は、小児に特有な疾患ではなく、特に血液腫瘍や固形がん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。女性患者では子宮頚部がんの発症が高いため、移植の有無に関わらず、ヒトパピローマウイルスワクチンの接種が勧められる。フルダラビ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 anamie (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 : Spontaneous chromosome aberrations in familial panmyelopathy. Humangenetik 1: 194-196, 1964
4. Sasaki MS, Tonomura A: A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage by DNA cross-lingking agents. Cancer Res 33: 1829-1836, 1973
5. Bogliolo M, Surrallés J. Fanconi anemia: a model disease for studies on human genetics and advanced therapeutics. Curr Opin Genet Deve 2015; 33: 32-40.
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 22: 53-62,2008
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. Shimamura A, Alter BP: Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. Blood reviews 24: 101-122, 2010
9. 矢部みはる、谷ヶ崎博、迫正廣、秋山裕一：Fancni 貧血の全国調査-二次調査報告. 日小血会誌 17: 554-556, 2003
10. Hira A, Yabe H, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, tanaka H, Miyano S, Nakamura J, Kojima S, OgawaS, Matsuo K, Tkata M, Yabe M: Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. Blood 122：3206-3209, 2013
11. Lnagevin F, Crossan GP, Rosado IV, Arend MJ, Patel KJ：Fancd2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehyde in mice. Nature 475：53-58, 2011
12. Malric A, Defachelles AS, Leblanc T, Lescoeur B, Lacour B, Peuchmaur M, Mauerage CA, Pierron G, Guillemost BcS, Dubois d'Enghien, Soulier J, Stoppa-Lyonnet D, Bourdeaut F. Fanconi anemia and solid malignancies in childhood: A national retrospective study. Pediatr Blood and Cancer 62:463-470, 2015.

13. Mitchell R, Wagner JE, Hirsch B, Defor TE, Zierhut H, Macmillan ML. Haematopoietic cell transplantation for acute leukaemia and advanced myelodysplastic syndrome in Fanconi anaemia. Br J Haematol 164: 384-395, 2014.
14. 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 F. D'Andrea AD, Gluckman E: Related Aarticles, Links Abstract Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCS pathway. Blood 105: 1329-1336, 2005
15. 矢部みはる: Fanconi 貧血の診断と治療. 日小会誌 116: 1205-1212, 2012
16. Alter BP: Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. Cancer 97: 425-440, 2003.
17. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP: Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. Blood 101: 822-826, 2003
18. Mehta PA, Harris RE, Davies SM, Kim MO, Mueller R, Lampkin B, Mo J, Myers K, smolarek TA. Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome-acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia. Cancer Genet Cytogen 203:180-186, 2010.
19. Shahidi N, Diamond L: Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. N Engl J Med264: 953-967, 1961
20. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, Ortega JJ, van Weel-Sipman M, Marsh JC, Ball SE, Locatelli P, Vemylen`C, Skinner R, Ljungman P, Miniero R, Shaw PJ, Souilllet 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
21. 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
22. Socie G, Henry-Amar M, Cosset JM, Devergie A, Girinsky T, Gluckman E : Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplntation for severe aplastic anemia. Blood 78: 277-279, 1991
23. 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
24. Flowers ME, Zanis J, Pasquini R, Deeg HJ, Ribeiro R, Longton G, Mederios 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
25. Yabe M, Takashi S, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Tsukamoto H, Muroi K, Oshima K, Asami K, Takata M, Yamashita T, Kato, S, Yabe H: Matched sibling donor stem cell transplantation for Fanconi anemia patients with T-cell somatic mosaicism. Pediatr Transplant 16: 340-345, 2012
26. Yabe H, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Koike T, Ishiguro H, Koike H, Suzuki K, Kato S, Kojima S, Tsuchida M, Mori T, Adachi S, Tsuji K, Koike K, Morimoto A, Sako M, Yabe M: Allogeneic haematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anemia. Br J Haematol 134: 208-212, 2006
27. Bonfim CM, de Medeiros CR, Bitencourt MA, Zanis-Neto J, Funke VA, Setubal DC, Ruiz J, Sanders JE, Flowers ME, Klem HP, Storb R, Pasquini R. HLA matched related donor hematopoietic cell transplantation in 43 patients with Fanconi anemia conditioned with 60 mg/kg of cyclophsphamide. Biol Blood and Marrow Transplant 13: 1455-1460, 2007.

28. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, Aljurf M, Korthof ET, Svahn J, Willemze R, Barrenetxea C, Mialou V, Soulier J, Ayas M, Oneto R, Bacigalupo A, Marsh JC, Peters C, Socie G, Dufour C; FA Committee of the Severe Aplastic Anemia Working Party; Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Blood 122: 4279-4286, 2013.
29. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, Harris RE, Pasquini R, Boulad F, Zhang MJ, Auerbach AD: Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. Blood 109:2256-2262, 2007
30. MacMillan ML, DeFor TE, Young JA, Dusenbery KE, Blazar BR, Slungaard A, Zierhut H, Weisdorf DJ, Wagner JE. Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. Blood 125: 3798-3804, 2015.
31. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chapuis 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
32. 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
33. Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, Bierings M, Harris RE, Wagner J, Kurtzberg J, Champagne MA, Bonfim C, Bittencourt M, Darbyshire P, Fernandez MN, Locatelli F, Pasquini R; Eurocord-Netcord and EBMT. Results of unrelated cord blood transplant in Fanconi anemia patients: Risk factor analysis for engraftment and Survival. Biol Blood and Marrow Transplant 13: 1073-1082, 2007.
34. Yabe M, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Hira A, Takata M. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi anemia infants is influenced by patient, but not maternal *ALDH2* genotype. Br J Haematol 175: 457-461, 2016.
35. Mehta PA, Ileri T, Harris RE, Williams DA, Mo J, Smolarek T, Auerbach AD, Kelly P, Davies SM. Chemotherapy for myeloid malignancy in children with Fanconi anemia. Pediatr Blood Cancer 48: 668-672, 2007.

先天性角化不全症診療の参照ガイド

厚生労働省科学研究費補助金　難治性疾患克服研究事業
先天性角化不全症の効果的診断法の確立と
治療ガイドラインの作成に関する研究班

研究代表者　小島勢二

先天性角化不全症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、高橋義行、西尾信博（名古屋大学　小児科）

目　　次

1. 緒　言

2. 診　断
   1）疾患概念
   2）診断基準
   3）診断のフローチャート
   4）鑑別診断

3. 疫　学
   1）発生頻度
   2）自然歴・予後

4. 病因・病態

5. 臨床症状、検査所見

6. 治療法・治療指針
   1）薬物療法
   2）輸血療法
   3）造血幹細胞移植

7. 問題点・将来展望

1. 緒言

先天性角化不全症（Dyskeratosis congenita; DC）は、爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着を３徴とする先天性造血不全症候群である。DC 患者ではこれらの古典的症状を併せ持つ典型例以外にも、多彩な全身症状を呈する例から血球減少のみの例まで多彩な臨床像を示すため、しばしば臨床診断は困難である(1)。近年の遺伝子診断の進歩により独立した疾患概念として考えられてきたHoyeraal-Hreidarsson症候群(HHS)(子宮内発育遅延、小頭症、小脳低形成、精神遅滞、免疫不全、骨髄不全)、Revesz 症候群（両側滲出性網膜症、頭蓋内石灰化、子宮内発育遅延、小脳低形成、成長障害、骨髄不全)、Coats plus 症候群（cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts）はDCの臨床異型に分類され、さらに再生不良性貧血や家族性肺線維症の中にDCの不全型と考えられる症例が存在することが明らかにされてきた。これらの疾患は病像が異なるものの、テロメア長の短縮や、共通のテロメア関連遺伝子の変異がみられることから、一連の疾患、いわゆる“テロメア病”と考えられるようになった。

本症における死亡原因としては造血不全が最も高く、60-70%を占める(2, 3)。重症な骨髄不全に対する治療として唯一治癒が期待できるのは造血幹細胞移植である。DC 患者では治療関連毒性が強く、従来の骨髄破壊的前処置を用いた治療成績は非常に不良であったが、近年の骨髄非破壊的前処置を用いた移植では、治療関連毒性を軽減しつつ良好な生着が得られたとする報告が相次いでいる。しかしながら、造血幹細胞移植がDC患者の長期生存にどれだけ寄与できるかのデータはまだ限定的である。

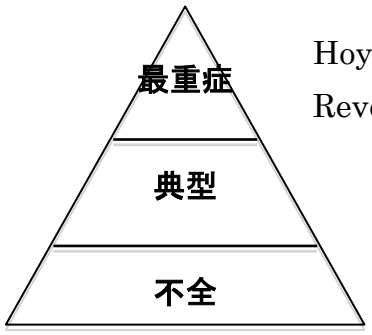
このような事から、海外のデータをもとに我が国のDC患者に対し現時点で最も推奨されると思われる診療ガイドラインを作成した。

2. 診断

1) 疾患概念（図１）

テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝性骨髄不全症候群である。DC は古典的なDCの他に図に示すような最重症型であるHoyeraal-Hreidarsson症候群、Revesz 症候群の他、不全型である再生不良性貧血や家族性肺線維症などが存在する。これらの疾患は病像が異なるものの、共通してテロメ

ア長の短縮や、テロメア関連遺伝子の変異がみられることから、一連の疾患と考えられている。



Hoyeraal-Hreidarsson 症候群
Revesz 症候群

再生不良性貧血
家族性肺線維症

図１　先天性角化不全症の病型

2)　診断基準

爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着などの身体的特徴、汎血球減少がそろっている場合には臨床症状は比較的容易であろうと思われる。しかし、実際にはこれらの身体的特徴がそろわない場合も多く、また症状は多彩かつ重度のものから軽微なものまであるため、そのような患者での診断は臨床症状のみからでは困難である。血球減少、悪性疾患、肺線維症、肝疾患、免疫不全、若年の白髪などの家族歴にも注意すべきである。現在提唱されている診断基準を表１に示す(4, 5)。診断補助のための検査として、末梢血を用いた flow-FISH またはサザンブロッティングによるテロメア長測定は、簡便で有用である。他の骨髄不全症候群でも時にテロメア長短縮をきたすことがあるため注意が必要であるが、DC 患者のテロメア長は他の骨髄不全症候群より特に短縮していることが特徴である(6, 7)。しかしながら、テロメア長短縮がないからといって必ずしもDCの診断が否定されるわけではないことも念頭におくべきである。多くのDC患者の遺伝子解析とテロメア長測定により、ほとんどの患者ではテロメア長が短縮していることが明らかになった一方で、同一の遺伝子異常を持つにもかかわらずテロメア長の短縮が非常に軽微なDC患者の存在も明らかにされている(8)。

表１　先天性角化不全症の診断基準（案）

A. 骨髄不全症
　一系統以上の血球減少と骨髄低形成を認める
B. 大症状（皮膚、粘膜所見）
　1. 網状色素沈着
　2. 爪の萎縮
　3. 口腔粘膜白斑症
C. 小症状（その他の身体所見）
　1. 頭髪の喪失、白髪
　2. 歯芽の異常
　3. 肺病変
　4. 低身長、発育遅延
　5. 肝障害
　6. 食道狭窄
　7. 悪性腫瘍
　8. 小頭症
　9. 小脳失調
　10. 骨粗鬆症
D. 原因となる遺伝子変異を有する
　DKC1、*TERT*、*TERC*、*RTEL1*、*NOP10*、*TINF2*、*CTC1*、*NHP2*、*WRAP53*、*ACD*、*PARN*

狭義な意味での先天性角化不全症は以下のいずれかの場合に診断する。

1. 骨髄不全および１つ以上の大症状と２つ以上の小症状を満たす
2. 原因となる遺伝子変異を有しており、骨髄不全あるいは１つ以上の大症状あるいは 2 つ以上の小症状を満たす。

先天性角化不全症の亜型である Hoyeraal-Hreidarsson syndrome や Revesz syndrome、上記の大症状や小症状を伴わない再生不良性貧血、肺線維症は“テロメア病”として広義の意味では先天性角化不全症の

類縁疾患であるが、上記の診断基準は適用されない。

3） 重症度基準

疾患の重症度としては、概念図を参照されたい。骨髄不全の重症度としては、再生不良性貧血の重症度分類（表２）に準じる。

表２　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/μl未満
		好中球　1,000/μl未満
		血小板　50,000/μl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/μl未満
		好中球　1,000/μl未満
		血小板　50,000/μl未満
stage 4	重　症	以下の２項目以上を満たす
		網赤血球　20,000/μl未満
		好中球　500/μl未満
		血小板　20,000/μl未満
stage 5	最重症	好中球　200/μl未満に加えて、以下の１項目以上を満たす
		網赤血球　20,000/μl未満
		血小板　20,000/μl未満

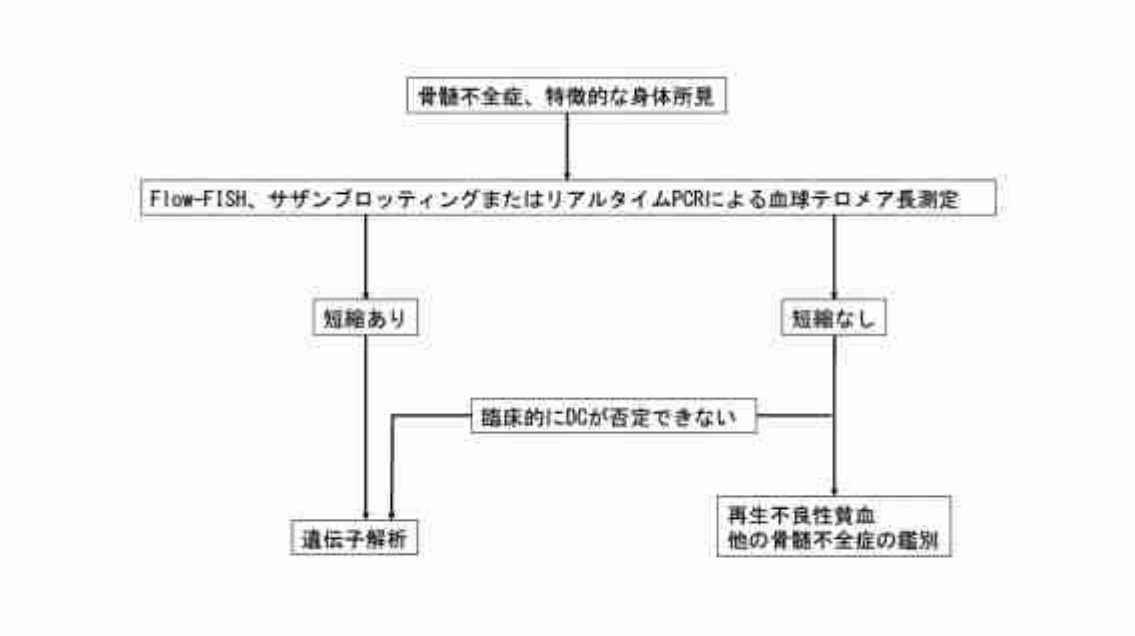
注1　定期的な赤血球輸血とは毎月２単位以上の輸血が必要なときを指す。

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２）

特徴的な身体的異常、骨髄不全、家族歴などからDCが疑われる場合には、末梢血を用いてflow-FISH、サザンブロット法、または定量PCRによる血球テロメア長測定を行う。テロメア長の著明な短縮が認められれば診断価値が高い。しかしながら、身体的特徴を有さない再生不良性貧血患者のなかにも、テロメア長の短縮とテロメア関連遺伝子の異常を有する患者がいることが明らかになっているため、再生不良性貧血患者に対しては、診断時にテロメア長測定を行う事が望ましい。我が国では検査会社でこのような検査は行っていないため、検査が行える施設に問い合わせて検査を依頼する。特徴的な身体所見があり、テロメア長の著明な短縮が証明できれば診断が確定する。テロメア長が短縮している患者はもちろんのこと、そうでなくても臨床症状からDCが疑われる患者では、DCに関連する遺伝子解析が推奨される。現在までにDCの原因遺伝子としてテロメア長維持に関わる11遺伝子（*DKC1*、*TERT*、*TERC*、*RTEL1*、*NOP10*、*TINF2*、*CTC1*、*NHP2*、*WRAP53*、*ACD*、*PARN*）の異常が見いだされている。従来遺伝子診断については個々の遺伝子についてSanger法で検索していたが、非常にコストも労力もかかる検査であり、すべての遺伝子変異を網羅することは困難であった。近年、次世代シークエンサーを用いたターゲットシークエンスによる遺伝子診断が臨床応用されてきている(9, 10)。ターゲットシークエンスを用いれば、既知のDCの原因遺伝子だけでなく、血球減少をきたす他の遺伝性血液疾患の遺伝子診断も同時に可能であり、疾患の鑑別にも有用である。DCを含む遺伝性血液疾患の診断のためには、ターゲットシークエンスは必須の検査であろう。一方で、現在でも約半数のDC症例では原因遺伝子が不明であるため、既知の遺伝子変異が同定されなくてもDCの診断を否定することはできない。ターゲットシークエンスで既知の原因遺伝子に異常がみられない場合には、全エクソーム解析や全ゲノム解析による新規原因遺伝子の検索も可能である。

図２　診断のフローチャート



5）　鑑別診断

身体的異常を伴う骨髄不全症として、Fanconi 貧血、Schwachman-Diamond 症候群、先天性無巨核芽球性血小板減少症、

Pearson 症候群などの疾患を鑑別する必要がある。それぞれ特徴的な臨床像があるのでまず臨床像から鑑別していくが、疾患特異的な検査所見や、遺伝子診断も重要である。ターゲットシークエンスを用いれば、血球減少をきたす他の遺伝性血液疾患の遺伝子診断も同時に可能であり、鑑別に極めて有用である。

3. 疫学

1） 発生頻度

我が国においての患者数について publish されたものはないが、海外の登録事業からすると、発症頻度は 100 万人に 1 人とされる(11)。

2） 自然歴・予後

典型例では身体的異常は幼少期から出現する。爪の萎縮と皮膚色素沈着が 10 才までに出現し、20 才までに骨髄不全が出現し、30 才までには 90%の症例が骨髄不全を発症する(12)。しかし、症状の種類や、発症時期については患者間で異なり、骨髄不全が初発症状であったり、爪の変化や皮膚色素沈着が重度であっても骨髄不全をきたさないような症例もある。死因としては骨髄不全／免疫不全が 60-70%、肺線維症が 10-15%、悪性疾患が 10%とされている(13)。最近の報告では、生存年齢の中央値は 49 才とされている(1)。

4. 病因・病態

ほとんどの DC 患者細胞のテロメア長は著明に短縮しており、テロメア長の維持機能の障害が疾患の病因であると考えられている。テロメアは染色体末端の TTAGGG 繰り返し配列で、細胞分裂時に起こる染色体の融合や再構成を防いでいる。テロメアの摩耗した細胞では染色体の不安定性が惹起され、アポトーシスに陥る。そのために細胞増殖が盛んな皮膚、骨髄などの組織が高率に犯されるものと考えられている(14-17)。図 3 に示すように、テロメラーゼ複合体、shelterin という 2 つの重要なコンポーネントが、正常なテロメア長の維持の役割を担っている。テロメラーゼ複合体は RNA コンポーネントである TERC を鋳型とし、TERT の逆転写酵素活性によりテロメアを伸長する。shelterin は 6 つの蛋白で構成され、物理的にテロメアを安定させ、またテロメラーゼを制御しているとも考えられている(18)。

現在までにテロメラーゼ複合体をコードする遺伝子のうち、*DKC1*(19)、*TERC(16)*、*TERT*(4, 20, 21)、*NOP10*(22)、*NHP2(23)*の変異が報告されている。また Shelterin 複合体を構成する蛋白群においては、その重要なコンポーネントである TIN2 をコードする *TINF2 遺伝子の異常が明らかにされていたが*(24, 25)、近年 TPP1 をコードする *ACD* 遺伝子の変異が DC の古典的３徴のない骨髄不全症の家系で同定されている(26)。その他、テロメラーゼ複合体と shelterin を構成するコンポーネント以外の遺伝子変異も同定されている。TCAB1 は *WRAP53* 遺伝子にコードされる、核内蛋白複合体の組み換えを行う場所である Cajal bodies への核内蛋白の移行を促進するホロ酵素である。*WRAP53* 遺伝子の compound heterozygous mutation により、テロメラーゼの Cajal bodies への移行が障害され、テロメア長短縮をきたすとされる(27)。CTC1 は *CTC1* 遺伝子にコードされる蛋白で、STN1、TEN1 とともに複合体を形成し、テロメア末端の単鎖 DNA に結合してテロメアを保護していると考えられている。*CTC1* 変異は DC の亜型である Coats plus 症候群の原因遺伝子として報告されたが(28)、DC 患者にも同定されている(29)。RTEL1 は DNA ヘリカーゼで、テロメア伸長に必要なテロメア末端の T-ループ構造の DNA 巻き戻し（unwinding）を担っており、*RTEL1* 遺伝子変異が、DC の重症型である HHS の患者で同定された(30)。さらに最近になって、重度 DC 患者の 3 家系に対する全ゲノムシークエンスによって、両アリルの *PARN* 変異が同定された。PARN は、mRNA の安定性をコントロールする脱アデニル化活性を持つエキソヌクレアーゼであり、多くの遺伝子発現を制御している。患者細胞では脱アデニル化活性が低下しており、DNA 損傷反応の低下、*TERC*、*DKC1*、*RTEL1*、*TERF1* 等のテロメア関連遺伝子の発現低下、さらには著明なテロメア長短縮が見られたため、DC の原因遺伝子として報告された(31)。

図３　テロメラーゼ複合体の構造　(文献(32)より一部改変し抜粋)

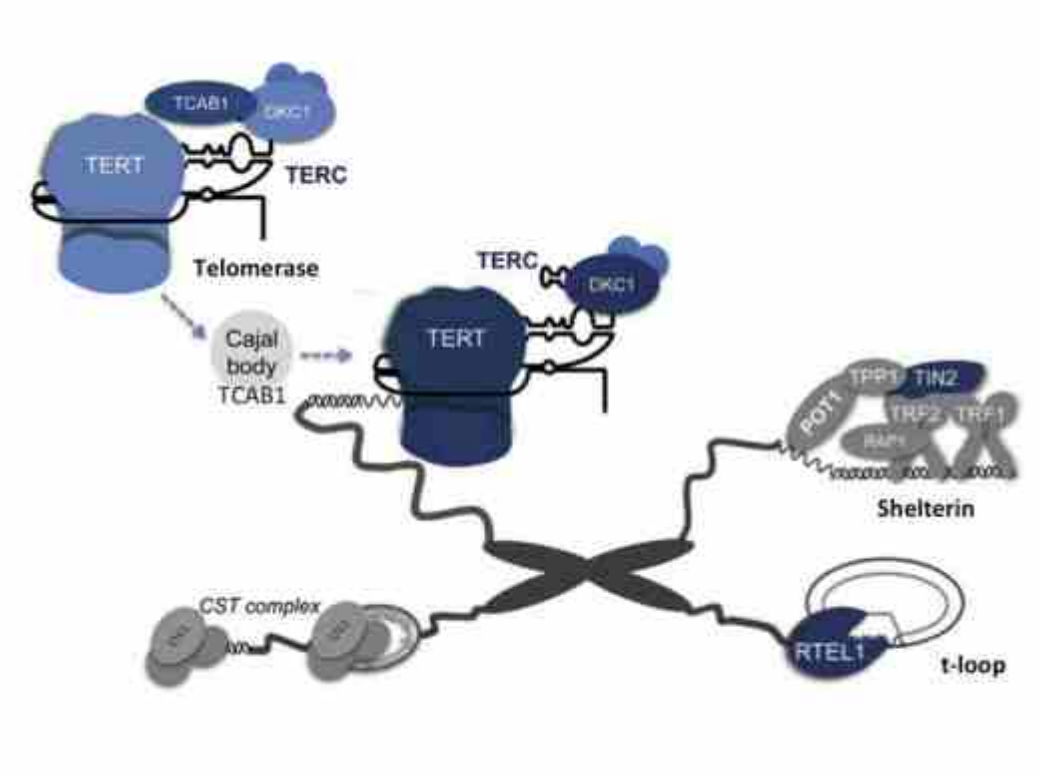


表３　先天性角化不全症の原因遺伝子

遺伝子名	染色体上の位置	遺伝子産物	テロメア長維持機能	遺伝形式	頻度
DKC1	Xq28	dyskerin	リボソーム生合成 テロメラーゼ複合体の安定化 TERT の発現抑制	ＸＲ	30%
TERC	3q26	TERC	テロメア複製の鋳型	ＡＤ	～５％
TERT	5p15.33	TERT	テロメア DNA の合成酵素	ＡＤ＞ＡＲ	～５％
NHP2	5q35.3	NHP2	テロメラーゼ複合体の安定化 リボソーム生合成	ＡＲ	稀
NOP10	15q14-q15	NOP10	テロメラーゼ複合体の安定化	ＡＲ	稀
TINF2	14q11	TIN2	Shelterin 複合体コンポーネント	ＡＤ	～11%
WRAP53	17p13.1	TCAB1	Cajal bodies へのテロメラーゼ蛋白の移行	AR	稀
ACD	16q22.1	TPP1	Shelterin 複合体コンポーネント	AR	稀
CTC1	17p13.1	CTC1	テロメア単鎖の保護	AR	稀
RTEL1	20q13.3	RTEL1	テロメア末端 DNA 巻き戻し	AR	稀

PARN	16p13	PARN	テロメア関連遺伝子群 mRNA の安定化	AR	稀

5. 臨床症状

爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着が３徴であるが、その他にも診断基準に示すように全身性に異常をきたす。これらの症状の出現時期は年齢に依存し、出現後は通常年齢をおって重症度が増していく。悪性疾患は通常 20-40 才台に出現する。DC 患者では健常人に比較して 11 倍の罹患率とされる(33)。扁平上皮癌、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病の頻度が高い。

6. 治療法・治療指針

DC に対する根本的な治療法はないため、DC 患者に生じる種々の症状に対する支持療法が中心となる。骨髄不全に対する治療としては、再生不良性貧血の重症度分類による中等症の症例に対してはダナゾールなどの蛋白同化ホルモンを投与する。蛋白同化ホルモンの投与により、約半数の患者で一時的な血液学的反応がみられることがある。DC 患者の細胞を用いた実験で、in vitro で蛋白同化ホルモンがテロメラーゼの発現を増強し、テロメラーゼ活性を高めることが示されており、作用機序の一つと考えられている(34)。血液学的反応がみられるまでに 2-3 ヶ月を要する事もあるが、輸血依存の患者でも 50-70%で血液学的な反応が見られる(35)。副作用としては、肝障害、男性化、気分の変容などがあり、これらの症状が出ないように投与量を調節する。また肝臓の adenoma の出現も念頭におく必要がある。脾紫斑病や脾破裂の報告があるため、蛋白同化ホルモン投与中は G-CSF やエリスロポエチンなどの growth factor は使用すべきでないとされている(36)。

重症と判断される場合には、現時点では造血幹細胞移植が唯一の治療であるが、前処置の全身放射線やブスルファン、サイクロホスファミドなど大量化学療法によると考えられる重篤な臓器障害がおこることが知られている(37)。過去の報告から、骨髄破壊的前処置の治療成績は極めて不良で、21 例中 14 例が死亡しており、特に非血縁ドナーからの移植での生存者はない(13, 38)。Alter らの過去の文献を含めたすべての前処置を含む 65 症例の review によると、血縁者間移植では 5 年生存率 71%に対し、非血縁者間移植では 2 年生存率は 31%であった(33)。近年、骨髄非破壊的前処置が行われるようになってきており、少ない合併症で血液学的回復を得る事が可能となってきている(39-41)。表４に推奨される前処置を示す。国際血液骨髄

移植研究センター（CIBMTR; Center of International Blood and Marrow Transplant Research）から、1981 年から 2009 年までに同種造血幹細胞移植を受けた 34 例の DC 患者に関する治療成績と長期フォローアップの結果が報告された(42)。34 例中 20 例が死亡しており、5 年全生存率は 57%、10 年全生存率は 30% であった。10 例が移植後 4 ヶ月以内に死亡し、うち 6 例が生着不全であった（一次性と二次性を合わせて)。移植後 4 ヶ月以降に死亡した 10 例については、6 例が移植後 5 年以上経過したのちに死亡していた。５例が肺合併症で死亡し、死亡時期は移植後 2、7、9、10、12 年であった。本報告においても強い前処置は毒性の増加、早期死亡と関連していたと報告されている。しかしながら、強度を弱めた前処置によって早期死亡を減らすことはできても、DC 患者においては、移植後も肺障害の有無を含めた注意深いフォローアップが必要である。移植ドナーは HLA 一致同胞が第一選択であるが、潜在的な患者である事を除外するため、家族内のテロメア長スクリーニングを行うべきである。

表４　先天性角化不全症に対する治療方針（案）

1. 軽症
   経過観察

2. 中等症
   酢酸メテノロンまたはダナゾールの投与

3. やや重症型、重症、最重症
   ・40 歳未満で臓器障害（肝臓、肺等）がなければ、HLA 一致血縁あるいは非血縁ドナーからの同種骨髄移植*
   ・40 歳以上あるいは臓器障害があれば酢酸メテノロンまたはダナゾールの投与

   移植前治療はリン酸フルダラビンを含む骨髄非破壊的前治療が望ましい。
   例）・HLA 一致血縁ドナー　　Flu：25mg/m²×4 日、CY：750mg/m²×4 日
   　　・HLA 一座不一致血縁ドナー Flu：25mg/m²×4 日、CY：750mg/m²×4 日、ATG：2.5mg/kg×4 日
   　　・HLA 一致非血縁ドナー　　TBI：3 Gy

Flu：fludarabine、CY：cyclophosphamide、ATG：antithymocyteglobluine、TBI：Total body irradiation

7. 問題点・将来展望

我が国の DC 患者は、小児血液がん学会の再生不良性貧血委員会において患者数の把握や追跡調査がされている。しかし、DC は小児に特有の疾患ではなく、成人で診断される場合も多い。特に、悪性腫瘍、肺線維症の合併や、自然歴の把握のためには、皮膚科、呼吸器内科、耳鼻咽喉科などを含めた疾患登録システムが望まれる。次世代シークエンサーを用いたターゲットシークエンスは、臨床的に DC が疑われる症例の診断のみならず、他の遺伝性血液疾患の鑑別にも必須の検査であり、今後の保険収載が望まれる。また、ターゲットシークエンスで遺伝子異常のない症例における次世代シークエンサーでの網羅的な遺伝子解析は、新規原因遺伝子の探索にも有用である。

骨髄非破壊的前処置を用いた移植により短期的な予後に関しては改善が見られているが、移植が DC の自然歴に及ぼす長期的な影響、予後に関しては不明であり、小児から成人への受け渡しなど、長期的なフォローアップシステムが必要である。

参考文献

1. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. Blood Rev. 2010 May;24(3):101-22.

2. Knight S, Vulliamy T, Copplestone A, Gluckman E, Mason P, Dokal I. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry: identification of new features of DC. Br J Haematol. 1998 Dec;103(4):990-6.

3. Dokal I. Dyskeratosis congenita: recent advances and future directions. J Pediatr Hematol Oncol. 1999 Sep-Oct;21(5):344-50.

4. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. Blood. 2006 Apr 1;107(7):2680-5.

5. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. Br J Haematol. 2000 Sep;110(4):768-79.

6. Baerlocher GM, Vulto I, de Jong G, Lansdorp PM. Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres (flow FISH). Nat Protoc. 2006;1(5):2365-76.

7. Savage SA, Dokal I, Armanios M, Aubert G, Cowen EW, Domingo DL, et al. Dyskeratosis congenita: The first NIH clinical research workshop. Pediatr Blood Cancer. 2009 May 4.

8. Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA, Chanock SJ, Weksler BB, Willner JP, et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. Blood. 2007 Sep 1;110(5):1439-47.

9. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW, Lee C, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. Nature. 2009 Sep 10;461(7261):272-6.

10. Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, et al. Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes. Genet Med. 2017 Jan 19.

11. Walne AJ, Marrone A, Dokal I. Dyskeratosis congenita: a disorder of defective telomere maintenance? Int J Hematol. 2005 Oct;82(3):184-9.

12. Kirwan M, Dokal I. Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of

many faces. Clin Genet. 2008 Feb;73(2):103-12.
13. Walne AJ, Dokal I. Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. British journal of haematology. 2009 Feb 4.
14. Mitchell JR, Wood E, Collins K. A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. Nature. 1999 Dec 2;402(6761):551-5.
15. Allsopp RC, Morin GB, DePinho R, Harley CB, Weissman IL. Telomerase is required to slow telomere shortening and extend replicative lifespan of HSCs during serial transplantation. Blood. 2003 Jul 15;102(2):517-20.
16. Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. Nat Genet. 2004 May;36(5):447-9.
17. Goldman FD, Aubert G, Klingelhutz AJ, Hills M, Cooper SR, Hamilton WS, et al. Characterization of primitive hematopoietic cells from patients with dyskeratosis congenita. Blood. 2008 Feb 29.
18. Martinez P, Blasco MA. Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. Nat Rev Cancer. 2011 Mar;11(3):161-76.
19. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, Klauck SM, Wiemann S, Mason PJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. Nat Genet. 1998 May;19(1):32-8.
20. Marrone A, Walne A, Tamary H, Masunari Y, Kirwan M, Beswick R, et al. Telomerase reverse-transcriptase homozygous mutations in autosomal recessive dyskeratosis congenita and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. Blood. 2007 Dec 15;110(13):4198-205.
21. Armanios M, Chen JL, Chang YP, Brodsky RA, Hawkins A, Griffin CA, et al. Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Nov 1;102(44):15960-4.
22. Walne AJ, Vulliamy T, Marrone A, Beswick R, Kirwan M, Masunari

Y, et al. Genetic heterogeneity in autosomal recessive dyskeratosis congenita with one subtype due to mutations in the telomerase-associated protein NOP10. Hum Mol Genet. 2007 Jul 1;16(13):1619-29.
23. Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, Marrone A, Digweed M, Walne A, et al. Mutations in the telomerase component NHP2 cause the premature ageing syndrome dyskeratosis congenita. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jun 10;105(23):8073-8.
24. Walne AJ, Vulliamy TJ, Beswick R, Kirwan M, Dokal I. TINF2 mutations result in very short telomeres: Analysis of a large cohort of patients with dyskeratosis congenita and related bone marrow failure syndromes. Blood. 2008 Jul 30.
25. Savage SA, Giri N, Baerlocher GM, Orr N, Lansdorp PM, Alter BP. TINF2, a component of the shelterin telomere protection complex, is mutated in dyskeratosis congenita. Am J Hum Genet. 2008 Feb;82(2):501-9.
26. Guo Y, Kartawinata M, Li J, Pickett HA, Teo J, Kilo T, et al. Inherited bone marrow failure associated with germline mutation of ACD, the gene encoding telomere protein TPP1. Blood. 2014 Oct 30;124(18):2767-74.
27. Zhong F, Savage SA, Shkreli M, Giri N, Jessop L, Myers T, et al. Disruption of telomerase trafficking by TCAB1 mutation causes dyskeratosis congenita. Genes Dev. 2011 Jan 1;25(1):11-6.
28. Anderson BH, Kasher PR, Mayer J, Szynkiewicz M, Jenkinson EM, Bhaskar SS, et al. Mutations in CTC1, encoding conserved telomere maintenance component 1, cause Coats plus. Nat Genet. 2012 Mar;44(3):338-42.
29. Keller RB, Gagne KE, Usmani GN, Asdourian GK, Williams DA, Hofmann I, et al. CTC1 Mutations in a patient with dyskeratosis congenita. Pediatr Blood Cancer. 2012 Aug;59(2):311-4.
30. Faure G, Revy P, Schertzer M, Londono-Vallejo A, Callebaut I. The C-terminal extension of human RTEL1, mutated in Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, contains harmonin-N-like domains. Proteins. 2014 Jun;82(6):897-903.
31. Tummala H, Walne A, Collopy L, Cardoso S, de la Fuente J, Lawson

S, et al. Poly(A)-specific ribonuclease deficiency impacts telomere biology and causes dyskeratosis congenita. J Clin Invest. 2015 May;125(5):2151-60.
32. Gramatges MM, Bertuch AA. Short telomeres: from dyskeratosis congenita to sporadic aplastic anemia and malignancy. Transl Res. 2013 Dec;162(6):353-63.
33. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. Blood. 2009 Jun 25;113(26):6549-57.
34. Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, Regal JA, Kajigaya S, Stratakis CA, et al. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. Blood. 2009 Sep 10;114(11):2236-43.
35. Khincha PP, Wentzensen IM, Giri N, Alter BP, Savage SA. Response to androgen therapy in patients with dyskeratosis congenita. Br J Haematol. 2014 May;165(3):349-57.
36. Dokal I, Vulliamy T, Mason P, Bessler M. Clinical utility gene card for: dyskeratosis congenita. Eur J Hum Genet. 2011 Nov;19(11).
37. Elmahadi S, Muramatsu H, Kojima S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for dyskeratosis congenita. Curr Opin Hematol. 2016 Nov;23(6):501-7.
38. de la Fuente J, Dokal I. Dyskeratosis congenita: advances in the understanding of the telomerase defect and the role of stem cell transplantation. Pediatr Transplant. 2007 Sep;11(6):584-94.
39. Dietz AC, Orchard PJ, Baker KS, Giller RH, Savage SA, Alter BP, et al. Disease-specific hematopoietic cell transplantation: nonmyeloablative conditioning regimen for dyskeratosis congenita. Bone Marrow Transplant. 2010 Apr 12.
40. Ostronoff F, Ostronoff M, Calixto R, Florencio R, Domingues MC, Souto Maior AP, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and antithymocyte globulin for a patient with dyskeratosis congenita and severe bone marrow failure. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 Mar;13(3):366-8.
41. Nobili B, Rossi G, De Stefano P, Zecca M, Giorgiani G, Perrotta S, et al. Successful umbilical cord blood transplantation in a child with dyskeratosis congenita after a fludarabine-based reduced-intensity

conditioning regimen. Br J Haematol. 2002 Nov;119(2):573-4.

42. Gadalla SM, Sales-Bonfim C, Carreras J, Alter BP, Antin JH, Ayas M, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Aug;19(8):1238-43.

Diamond-Blackfan 貧血診療の参照ガイド
平成 28 年度改訂版

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

Diamond-Blackfan 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

伊藤悦朗　（弘前大学大学院　小児科）
小島勢二　（名古屋大学大学院　小児科）
大賀正一　（九州大学大学院　周産期小児医療学）
小原明　（東邦大学　輸血部）
菅野仁　（東京女子医大　輸血部・細胞プロセシング科）
矢部普正　（東海大学医学部　細胞移植医療センター）
照井君典　（弘前大学大学院　小児科）

目　　次

1. 緒　言

2. 診　断
　1）疾患概念
　2）診断基準
　3）診断のフローチャート
　4）鑑別診断

3. 疫　学
　1）発生頻度
　2）自然歴・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・将来の展望

1. 緒　言

Diamond-Blackfan anemia (DBA)は、乳児期に発症する赤血球造血のみが障害される先天性の赤芽球癆である。骨髄は正形成であるが赤血球系細胞のみが著減し、末梢血では網赤血球が減少し、大球性正色素性貧血を呈する。約 40%の症例で様々な奇形を合併することが知られている。大頭、小頭などの頭部、顔部の異常が最も多く、上肢、眼、泌尿生殖器系、心臓の異常や低身長が見られる。ほとんどが散発例であるが、約 10～20%の症例では家族歴があり、主に常染色体性優性の形式をとる [1)]。

1936 年 Josephs により２例 [2)]、２年後には Diamond および Blackfan により 4 例が報告され [3)]、独立した疾患概念として確立した。その後、この疾患の病因に関する様々な研究が行われてきたが、長らく病因は不明であった。1999 年、Draptchinskaia らは染色体転座をもつ DBA 患者の遺伝子解析などから病因遺伝子の遺伝子座が第 19 番染色体長腕（19q13）に存在し、さらに原因遺伝子が 80 個あるリボソームタンパク (RP) の一つである RPS19 をコードする遺伝子であることを明らかにした [4)]。*RPS19* 遺伝子変異は約 25%の DBA 患者に認められるが、その後、*RPS7*、*RPS10*、*RPS15A, RPS17*、*RPS24*、*RPS26*、*RPS27*, *RPL5*、*RPL11*、*RPL27*, *RPS29*, *RPL26* および *RPL35a* などの遺伝子変異が少数例の DBA で発見された [5)-12)]。さらに最近、X 連鎖の遺伝形式を示す DBA の症例に、赤血球・巨核球系転写因子 GATA1 をコードする遺伝子に変異が同定された [13)]。欧米では約 50～60% [9,14)]、本邦では約 58% [11, 12, 15)]の患者で遺伝子変異が見出されている。これまで発見された DBA 遺伝子は *GATA1* を除いて RP をコードしていることから、リボソームの機能障害によって生じる翻訳の異常が、本疾患の赤芽球造血障害の中心的なメカニズムであることが明らかになってきた [16)]。

DBA も他の先天性造血不全症と同様に、経過中に骨髄異形成症候群（MDS）や白血病などの血液腫瘍と大腸癌や骨肉腫などの固形型癌を合併する頻度が高い [17)]。治療は赤血球輸血とステロイド療法が基本である。約 80%の例は最初のステロイドに反応するが、60～70%が輸血非依存性になるのみである [14)]。治療抵抗例では、同種骨髄移植の適応がある [14,18)]。DBA 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 DBA 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。

2. 診断

1）疾患概念

リボゾームの機能不全を背景に、1）赤芽球癆、2）身体奇形、3）MDS や白血病への移行や固型癌の合併を特徴とする血液疾患である。

2）診断基準

典型例の臨床像としては、1）一歳未満の発症、2）他の 2 系の血球減少を認めない大球性貧血（あるいは正球性貧血）、3）網状赤血球減少、4）赤芽球前駆細胞の消失を伴う正形成骨髄所見を認め、身体奇形を伴う。しかし、その表現型は多様で、家族内に発端者と同一の遺伝子異常をもつ貧血や身体奇形を伴わない軽症例も存在する。したがって、臨床像のみで本疾患を確定診断するのは不可能である。遺伝子変異が確認されれば診断は確定するが、約 40%の患者では、責任遺伝子が同定されていない。本症が悪性疾患を合併しやすいことから、同種骨髄移植のドナーを選択する上で軽症例の診断は重要課題になっている。軽症例の診断も可能な診断基準案を**表 1** に示す。

表 1 .先天性赤芽球癆（Diamond-Blackfan 貧血：DBA）の定義

A. 診断基準

1. 1 才未満発症である。
2. 大球性貧血（あるいは正球性貧血）で他の 2 系の血球減少を認めない。
3. 網状赤血球減少を認める。
4. 赤芽球前駆細胞の消失を伴う正形成骨髄所見を有する。

B.診断を支持する基準

大支持基準

1. 古典的 DBA に見られた遺伝子変異を有する。
2. 家族歴を有する。

小支持基準

1. 赤血球アデノシンデアミナーゼ活性（eADA）と還元型グルタチオン（eGSH）の高値 (注１)
2. 古典的 DBA にみられる先天奇形を有する（**表 1**）。
3. HbF の上昇。
4. 他の先天性骨髄不全症候群の証拠がない。

Definite: A の４つの診断基準をすべて満たす。
Probable:下記の①～③のいずれかを満たす。

① Ａのうち３項目＋Ｂのうち１つの大あるいは２つの小支持基準。
② Ａのうち２項目＋Ｂのうち３つの小支持基準。
③ Ｂのうち２つの大支持基準。

注 1）
eADA と eGSH を同時測定し、SVM 法による判別式により判定する [19]。

表１．Diamond-Blackfan 貧血にみられる合併奇形

頭部、顔面、口蓋	両眼隔離症、口蓋裂、高口蓋、小頭症、小顎症、小耳症、耳低位、内眼角ぜい皮、眼瞼下垂など
上肢	拇指骨数過多症、重複拇指、拇指低形成,平坦拇指球、合指症、撓骨動脈欠損
腎、泌尿器	腎臓欠損、馬蹄腎、腎低形成
心・肺	心室中隔欠損、心房中隔欠損、大動脈縮窄、複雑心奇形
その他	
頚部	短頸、翼状頸
眼	先天性緑内障、斜視、先天性白内障
神経系	学習障害
低身長	

3）診断のフローチャート（**図 1**）

DBA には､診断のために有用なスクリーニング法がない｡Transient erythroblastopenia of childhood（TEC）との鑑別診断には、赤血球アデノシンデアミナーゼ活性（eADA）の高値（mean±3SD 以上）を確認することが有用である。しかし、DBA 症例の約 20%は eADA が有意の上昇を示さない。eADA と赤血球還元型グルタチオン濃度（eGSH）の同時測定により、遺伝子検査で確定診断し得た DBA 症例は全例が家族内非罹患者と判別が可能である。

次に次に確定診断のために遺伝子診断を行なう。なお、通常のシークエンス法（Sanger シークエンス、あるいは次世代シークエンスサーを用いたターゲットシークエンス）で遺伝子変異を同定できない場合は、片アレルの大欠損を解析する必要がある。このような解析を行っても、本邦では原因遺伝子が同定されるのは全体の約 58%にすぎない。

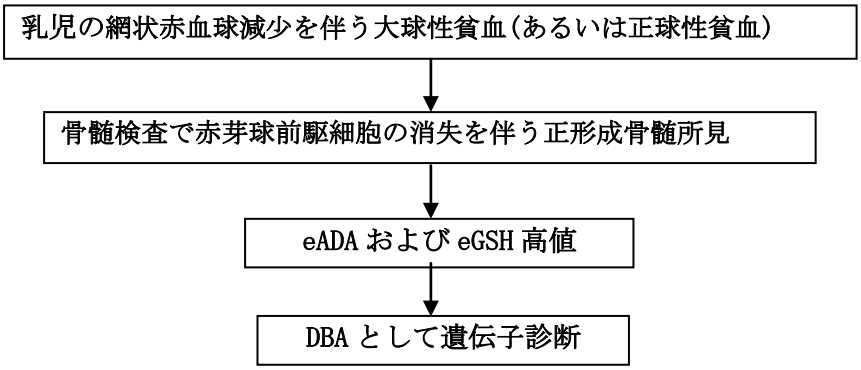


図１　診断のフローチャート

4）鑑別診断（**表 2**）

赤芽球癆を呈する疾患の鑑別診断としては、TEC が最も重要である。TEC は１歳以上の幼児に好発し、先行するウイルス感染に続発することが多い疾患とされるが、診断確定のための検査はなく、除外診断となる。ほとんどの症例は無治療で１～2 ヶ月以内に自然治癒する。正球性貧血を呈し、DBA と異なり HbF および赤血球アデノシンデアミナーゼ活性（eADA）は正常である（**表 2**）[14]。また、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 3** に示すように、1) Fanconi 貧血、2) Dyskeratosis congenita,　3) Schwachman-Diamond 症候群、4) Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, 5) 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、多くの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。

表２. TEC との鑑別診断

	DBA	TEC
赤芽球癆	有	有
年齢	1 歳未満	1 歳以上
遺伝形式	散発性、優性遺伝	無
先天奇形	有	無
平均赤血球容積	高値	正常
HbF	高値	正常
i RBC 抗原	有	無
eADA	高値	正常

表 3.　先天性再生不良性貧血

	FA	DKC	SDS	CAMT
報告数	>1000	>225	>300	>45
遺伝形式	AR FANCB:XLR	AR DKC:XLR TERC, TINF2:AD	AR	AR, XL
責任遺伝子	*FANCA* (57-66%)	*DKC1* (30%)	*SDBS* (95%)	*c-Mpl* (～100%)
	FANCB (rare)	*TERC* (<5%)		
	FANCC (10-15%)	*TERT* (<5%)		
	FANCD1/BRCA2 (2-4%)	*TINF2* (11%)		
	FANCD2 (～2%)	*NOP10* (稀)		
	FANCE (rare)	*NHP2* (稀)		
	FANCF (2%)	*TCAB1*（稀）		
	FANCG/XRCC9 (9%)	*RTEL1*（稀）		
	FANCI/BACH1 (稀) *FANCL/PHF9/POG* (稀)			
	FANCM/Hef (稀)			
	FANCN/PALB2 (2%)			
	FANCO/RAD51 (稀) *FANCP/SLX4* (稀) *FANCQ/ERCC4*（稀） *FANCS/BRCA1*（稀） *FANCT/UBE2T*（稀）			
平均診断年齢	7.6 歳	5～15 歳	4 ヶ月	9 ヶ月
先天奇形	75%	100%	60%	40%
汎血球減少	90%	50% (up to 10 歳)	95%(好中球減少症)	40%
MDS/AML への移行	>14%	0.4～1.3%	5～33%	5%
発癌	7%	8～12%	0%	0%
染色体不安定性	有	正常	正常	正常
平均余命	30 歳	80% が 30 歳までに死亡	35 歳	3 歳までに 50%が死亡

FA: Fanconi anemia, DKC: Dyskeratosis congenita, SDS: Schwachman-Diamond syndrome,

MMC: mitomycin C, CAMT: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia

DEB: diepoxybutane, AR: autosomal recessive, AD: autosomal dominant, XL: X-linked

3.　疫学

1) 発生頻度（**表 4**）

家族性に発症し常染色体優性遺伝の形式をとるものが 10～20%である。残りは散発例や他の遺伝形式をとる家族内発生である。発症頻度は、出生人口 100 万人当たり約 5～7 名と推定されてい

る。日本小児血液学会の全国データによれば、1988～2011 年に登録された DBA 患者は特発性赤芽球癆と診断された症例も含め 175 名であった [20]。

表４． 日本小児血液学会　再生不良性貧血委員会登録症例

	特発性	肝炎後	その他の二次性	Fanconi 貧血	Diamond-Blackfan 貧血	計
1988	63	6	0	4	6	79
1989	56	6	0	7	3	72
1990	52	5	0	9	3	69
1991	69	11	1	4	4	89
1992	84	8	1	6	4	103
1993	62	6	1	8	9	86
1994	70	8	0	4	6	88
1995	49	8	2	5	9	73
1996	52	12	1	3	4	72
1997	76	5	0	7	6	94
1998	64	7	0	7	8	86
1999	52	5	1	2	7	67
2000	51	11	0	8	7	77
2001	41	11	0	8	7	67
2002	54	7	0	0	5	66
2003	33	1	0	2	4	40
2004	40	8	0	3	4	55
2005	34	4	1	2	2	43
2006	58	5	0	5	10	68
2007	62	8	0	4	10	84
2008	68	11	0	6	14	99
2009	68	7	0	1	18	94
2010	55	13	0	4	10	92
2011	56	5	0	2	15	78
Total	1369	178	8	111	175	1841

注）Diamond-Blackfan 貧血：特発性赤芽球癆を含む。

2）自然歴・予後

生命予後は一般的に良好であるが、ステロイド療法および輸血依存症例が約 40%ずつ存在しており、上述した副作用および合併症のために、長期にわたり悩まされ、生活の質として高いと言えない [14]。また、DBA は Fanconi 貧血より頻度は低いが、骨髄異形成症候群（MDS）、白血病、大腸癌、骨肉腫などの悪性疾患を合併しやすい。

これまで、予後因子についての研究がなされてきたが、治療反応性を予測できる初診時の所見は明らかになっていない。我が国における報告からは、発症 1 年後の貧血の回復が輸血依存性に

関連したことから、1 年間の治療反応性により造血幹細胞移植を考慮する必要があるかもしれない[21]。

4. 病因・病態（表 5）

近年、病因遺伝子の遺伝子座が第19番染色体長腕に同定され、そこに存在する原因遺伝子がリボソームタンパクの一つであるRPS19をコードする遺伝子であることが明らかにされた。*RPS19*遺伝子変異はDBAの約25%に認められる[22]。さらに、別のリボソームタンパク（RPS7、RPS10、RPS17、RPS24、RPS26、RPL5、 RPL11、RPL35aおよびRPL26）の遺伝子変異が発見され、欧米では約50～60%のDBAの症例において遺伝子異常が明らかにされている（**表5**）[5-10) 23-26)]。一方、我が国では、既知遺伝子変異の同定率は約30%と欧米より低い傾向であった[27]。しかし、最近、通常のダイレクトシークエンス法では検出できない既知のDBA原因遺伝子の片アレル欠失が約10%の症例に存在することが明らかになった[15]。その結果、我が国では約58%の症例で原因遺伝子の同定が可能となった（**表5**）[11, 12]。

リボソームはmRNAの翻訳を担う細胞内装置であり、４種類のRNAと８０種類のリボソームタンパク質からなる巨大な複合体である。ほ乳類のリボソーム(80S)は、大サブユニット (60S) と小サブユニット (40S)から成り、それぞれのサブユニットはリボソームRNA（rRNA）とリボソームタンパク質で構成されている（**図2**）。小サブユニットを構成するリボソームタンパク質はRPS、大サブユニットを構成する蛋白はRPLと呼ばれる。4種類の成熟したrRNAは、複雑な過程を経て共通の前駆体から成熟する（**図3**）。小サブユニットを構成するリボソームタンパクRPS19、RPS24、RPS10、RPS26は、18S rRNAの成熟と40Sリボソームサブユニットの組み立てに重要な役割を果たしている[5), 28-31)]。一方、大サブユニットを構成するリボソームタンパクであるRPL35A, RPL5とRPL11は、28Sと5.8S rRNAの成熟と60S リボソームサブユニットの組み立てに重要な役割を果たしている[6), 7)]。したがって、これらのリボソーム蛋白の欠乏は、相対的な40Sあるいは60Sリボソームの欠乏を招き、翻訳開始能の低下を引き起こすと考えられる。最近、特にGATA1転写因子の翻訳低下が貧血を起こす重要な役割を果たしていることが明らかにされた[32]。

これまで発見されたDBAの遺伝子変異は、*GATA1*以外はすべてリボソームタンパク遺伝子のヘテロ変異であった。貧血の起こる仕組みについてはまだ完全に理解されていないが、リボソームの機能障害の結果、p53の活性化が起こることがDBAの中心的な病因と考えられている[33]。

表 5. Diamond-Blackfan 貧血の遺伝子型

遺伝子	欧米（%）	日本（%）
	n = 272	n = 160
RPS19	25	21.3
RPL5	6.6	9.4
RPL11	4.8	6.3
RPL35A	3.5	6.3
RPS17	< 1	5.0
RPL26	NA	0
RPS26	2.6	3.1
RPS7	NA	2.5
RPS10	6.4	0.6
RPS24	2	0.6
RPL27	NA	0.6
RPS27	NA	0.6
RPS15A	NA	1.9
GATA1	NA	0
Total	52.9	58.2

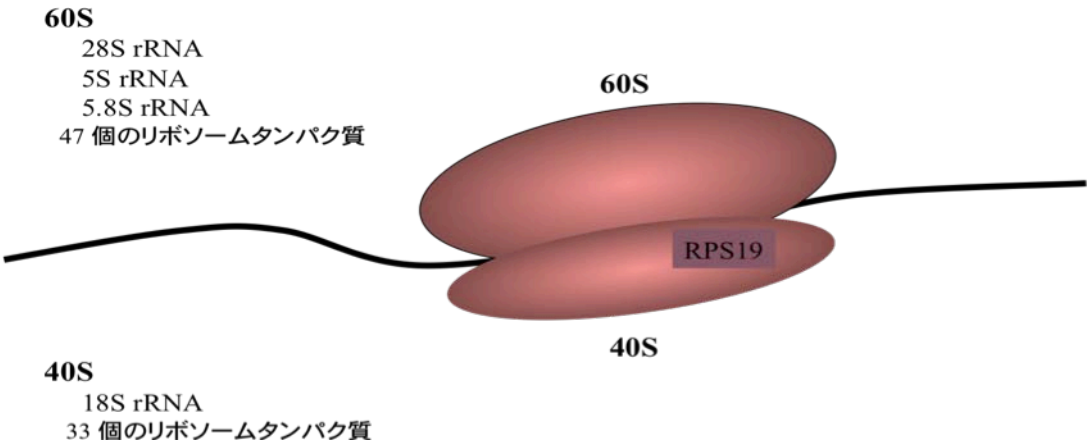


図 2　リボソームの構造

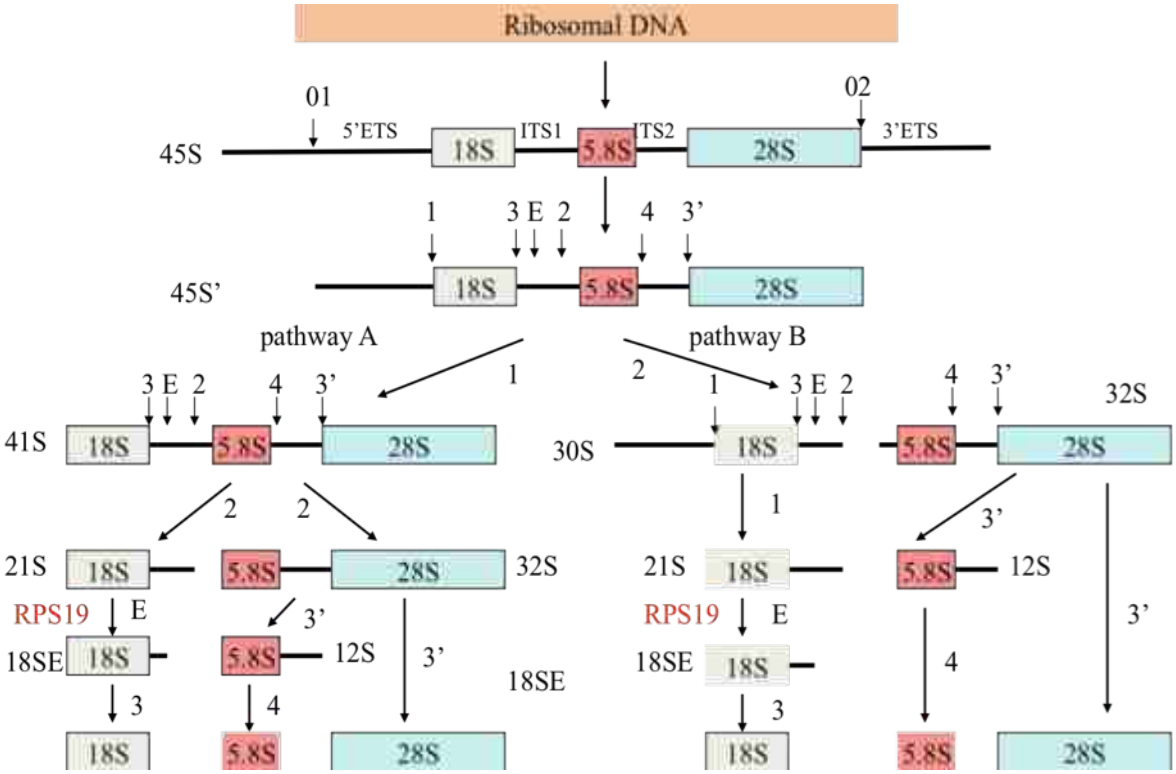


図 3　rRNA の成熟と RPS19 の役割

成熟した18S, 5.8S, 28S rRNAの塩基配列は、45S 転写産物の中でexternal transcribed spacer (5'-ETSと3'-ETS)が両側面に位置し、internal transcribed spacer (ITS1とITS2)によって隔てられている。45S' に切断点を記載した。最初に5'-ETS上のsite 1 でプロセッシングされるpathway AとIST1上のsite 2 でプロセッシングされるpathway Bの２つの経路がある。ヒトの細胞における18S rRNAの3' endの成熟は、多段階的に起る。Pathway Aでは、まず、ITS1上のsite 2で開裂が起こり、次にsite E、そして最後にsite 3で切断され、成熟した18S rRNA の3' endが完成する。RPS19の推定される機能を図中に記載した。矢印はcleavage siteを示す。

5. 臨床症状

1） 貧血

貧血は新生児期から顔色不良で発見されることが多く、6 ヶ月までに 75%、1 歳までに 90%が発症する。

2） 合併奇形（**表 6**）

Diamond-Blackfan 貧血の臨床像は多様で、約 40%の例に種々の奇形を合併するが、全く身体奇形がみられない症例も存在する [14, 34]。頭部・顔部の異常が最も多く大頭、小頭、大泉門開大、顔貌異常、小顎、口蓋裂、巨舌、兎唇などが約 20%に認められる。上肢の異常としては母指球の平坦化、母指骨異常などが 9～21%に認められる。腎泌尿器系の奇形や先天性心疾患を約 7%に認める。また、知能障害、低身長なども認められることがある。

3） 悪性腫瘍の合併

これまでに 700 例以上の DBA 症例から 29 例（4%）の悪性腫瘍の報告がある [14]。北米 DBA レジストリー (DBAR) に登録されている 608 例の前方視的解析から、白血病や固形癌を含めた全ての悪性腫瘍の発症率が、一般の集団に比べて有意に高いこと（5.4 倍）が明らかになった [17]。特に、AML/MDS、骨肉腫、大腸癌、女性器腫瘍の発症率が高い。

表 6. Diamond-Blackfan 貧血にみられる合併奇形の頻度

症状		北米	欧州	日本
患者数		420	229	113
頭部、顔面、口蓋	両眼隔離症、口蓋裂、高口蓋、小頭症、小顎症、小耳症、耳低位、内眼角ぜい皮、眼瞼下垂など	24%	21%	25%
上肢	拇指骨数過多症、重複拇指、拇指低形成,平坦拇指球、合指症、撓骨動脈欠損	21%	9%	16%
腎、泌尿器	腎臓欠損、馬蹄腎、腎低形成	19%	7%	7%
心・肺	心室中隔欠損、心房中隔欠損 大動脈縮窄、複雑心奇形	15%	7%	17%
その他				
頚部	短頸、翼状頸	NA	4%	4%
眼	先天性緑内障、斜視、先天性白内障	NA	12%	3%
神経系	学習障害	NA	7%	12%
低身長		NA	30%	46%
合併奇形あり		47%	41%	50%
重複奇形		25%	24%	29%

6. 治療法

1) 輸血

副腎皮質ステロイド抵抗性である場合には、4～8 週毎の赤血球輸血が必要となる。ヘモグロビン値は、８g/dl を維持することが基本であるが長期間の輸血は、鉄過剰によるヘモジデローシスをきたす。鉄沈着による肝障害、糖尿病、心筋障害を避けるため、desferasirox あるいは deferoxamine による除鉄療法の併用が望ましい。しかし、新生児期からの経口除鉄療法は確立していない。

2）薬物療法

副腎皮質ステロイド療法は約 80%の症例で反応が認められる。乳児への長期ステロイド療法中には *Pneumocystis jirovecii* 感染予防を行うことが望ましい [36]。初期治療として prednisolone 2 mg/kg/日から投与開始する。約 20%の症例はステロイドから離脱可能となる [14]。副作用として成長障害、骨粗しょう症、肥満、高血圧、糖尿病、白内障、緑内障などに注意が必要で 6 ヶ月未満の症例にお

いて推奨されない[14]。他の治療薬剤としてシクロスポリン、メトクロプラミド、 EPO などがあげられるが、プレドニゾロン+シクロスポリン併用療法も含め、一定の評価はまだ得られていない。

3）造血幹細胞移植

ステロイド不応性の輸血依存例は、造血幹細胞移植の適応となる。本邦の移植成績は海外に比して良好である。これまでに 19 例の同種移植が行なわれ、骨髄移植を受けた 13 例（6 例：HLA 一致同胞、7 例：非血縁者ドナー）は全て無病生存している[21]。しかし、臍帯血移植(CBT)は 5 例に行なわれ、血縁者間 CBT を受けた 2 例は無病生存しているが、非血縁者間 CBT を受けた 3 例のうち、2 例は生着が得られず、1 例は生着したがリンパ増殖性疾患で死亡している。したがって、現時点では移植ソースとしてはできるだけ骨髄を選択すべきである。Busulfan（経口で 16 mg/kg あるいは 560 mg/m^2）、cyclophosphamide（120～200 mg/kg）を中心とした前処置は HLA 一致同胞間移植が中心であるが、良好な成績が得られている。少数例ながら busulfan を半量にした前処置は非血縁骨髄でも良好な成績だが、busulfan を全く用いない前処置ではやや生着不全が多く、骨髄非破壊的前処置を支持するデータは不十分である[36]。

7. 問題点・将来展望

わが国の Diamond-Blackfan 貧血患者は、日本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たが、診断は各施設にまかされてきた。平成 21 年度から中央診断を伴う登録システムを確立し、遺伝子診断も開始した。しかし、軽症例まで正確に診断できる診断基準はまだ存在しないため、優れた診断基準の作成が必要である。

DBA は、リボソームタンパクの欠損によって起る唯一のヒトの先天性疾患である。しかし、一群の先天性骨髄不全症（Dyskeratosis Congenita や Shwachman-Diamond 症候群）の原因遺伝子産物も全てリボソーム合成に関与していると考えられている。これらの疾患は、骨髄不全の他に先天奇形や発がん素因を共有し DBA との類似点が多く、リボソームの機能不全によって起こる骨髄不全症候群であると考えられる。さらに、最近、後天性血液疾患である 5q 欠失症候群も「リボソーム病」であることが明らかになった。5q 欠失症候群は、del (5q)の染色体異常と赤血球系細胞の分化障害を特徴とする骨髄異形成症候群の一つである。この疾患は、中年女性に好発し、大球性貧血、血小板増加、骨髄の芽球は５％未満、単核か低分葉小型巨核球が目立つことなどの特徴がある。多くは赤血球輸血依存性に陥るが、急性白血病への移行は比較的少ない。2008 年、Ebert らは、本疾患の原因がリボソームタンパクをコードする *RPS14* 遺伝子であることを明らかにした[37]。したがって、DBA の研究は後天性造血不全の診断・治療の進歩にも大きな貢献をすると考えられる。

副腎皮質ステロイド療法以外の新規治療法の開発が望まれる。最近、マウスやゼブラフィッシュの DBA モデルを用いて、必須アミノ酸 L-ロイシンが貧血を軽減する効果があることが示された[38,39]。既に、DBA に対する治療効果をみる臨床試験が米国で始まっている。

既知の DBA の原因遺伝子が同定される割合は半分に満たず、これらの症例における次世代シーケンサーでの網羅的遺伝子解析は新規原因遺伝子の同定に有用である可能性がある[40]。

参考文献

1. Da Costa L, Willig TN, Fixler J, Mohandas N, Tchernia G. Diamond-Blackfan anemia. Curr Opin Pediatr. 2001; 13:10-15.
2. Josephs HW: Anaemia of infancy and early childhood. Medicine 1936; 15:307.
3. Diamond LK, Blackfan KD: Hypoplastic anemia. Am J Dis Child 1938; 56: 464-7.
4. Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. Nat Genet. 1999; 21: 169-75.
5. Doherty L, Sheen MR, Vlachos A, et al. Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia. Am J Hum Genet. Feb 12 2010;86:222-8.
6. Gazda HT, Sheen MR, Vlachos A, et al. Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond-Blackfan anemia patients. Am J Hum Genet. Dec 2008;83:769-80.
7. Farrar JE, Nater M, Caywood E, et al. Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, Rpl35a, in Diamond-Blackfan anemia. Blood. 2008;112:1582-92.
8. Gazda HT, Grabowska A, Merida-Long LB, et al. Ribosomal protein S24 gene is mutated in Diamond-Blackfan anemia. Am J Hum Genet. Dec 2006; 79: 1110-8.
9. Gazda HT, Preti M, Sheen MR, et al. Frameshift mutation in p53 regulator RPL26 is associated with multiple physical abnormalities and a specific pre-ribosomal RNA processing defect in diamond-blackfan anemia. Hum Mutat. 2012; 33: 1037-44.
10. Mirabello L, Macari ER, Jessop L, et al. Whole-exome sequencing and functional studies identify RPS29 as a novel gene mutated in multi-case Diamond-Blackfan anemia families. Blood. 2014; 124(1): 24-32.
11. Wang R, Yoshida K, Toki T et al. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. Br J Haematol. 2015;168(6):854-64.
12. Ikeda F, Yoshida K, Toki T, et al. Exome sequencing identified RPS15A as a novel causative gene for Diamond-Blackfan anemia. Haematologica. 2016. [Epub ahead of print]
13. Sankaran VG, Ghazvinian R, Do R, et al. Exome sequencing identifies *GATA1* mutations resulting Diamond-Blackfan anemia. J Clin Invest. 2012: 122(7): 2439-43.
14. Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. Br J Haematol. 2008;142:859-76.
15. Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T,et al. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond–Blackfan anemia. Blood. 2012; 119: 2376-84.
16. Narla A, Ebert BL. Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction. Blood. 2010;115:3196-205.
17. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. Blood. 2012; 119: 3815-9.
18. Ohga S, Mugishima H, Ohara A, Kojima S, Fujisawa K, Yagi K et al. Diamon-Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone theryapy and hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol 2004; 79:22-30.
19. Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, et al. Blood Cells Mol Dis. 2016; 59:31-36.
20. 小原明:　日本における小児特発性再生不良性貧血など造血障害性疾患の現状.—日本小児血液学会再生不良性貧血委員会疫学調査　1988～2005 年—　日小血会誌 2008; 22: 53-62.
21. Mugishima H, Ohga S, Ohara A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia: a report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. Pediatr Transplant. 2007;11:601-7.
22. Willig TN, Draptchinskaia N, Dianzani I, et al. Mutations in ribosomal protein S19 gene and diamond blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. Blood. 1999 ;94:4294-306.
23. Ramenghi U, Garelli E, Valtolina S, et al. Diamond-Blackfan anaemia in the Italian population. Br J Haematol. 1999;104:841-8.
24. Campagnoli MF, Garelli E, Quarello P, et al. Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: new findings from the Italian registry and a review of the literature. Haematologica. 2004;89:480-9.
25. Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H, et al. Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond-Blackfan anemia. Hum Mutat. 2007; 28:1178-82.
26. Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H et al. Identification of mutations in the ribosomal protein L5 (RPL5) and ribosomal protein L11 (RPL11) genes in Czech patients with Diamond-Blackfan anemia. Hum Mutat. 2009; 30:321-7.
27. Konno Y, Toki T, Tandai S, et al. Mutations in the ribosomal protein genes in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. Haematologica 2010;95:1293-9.
28. Leger-Silvestre I, Caffrey JM, Dawaliby R, et al. Specific Role for Yeast Homologs of the Diamond

Blackfan Anemia-associated Rps19 Protein in Ribosome Synthesis. J Biol Chem. 2005;280:38177-85.
29. Choesmel V, Bacqueville D, Rouquette J, et al. Impaired ribosome biogenesis in Diamond-Blackfan anemia. Blood. 2007;109:1275-83.
30. Flygare J, Aspesi A, Bailey JC, et al. Human RPS19, the gene mutated in Diamond-Blackfan anemia, encodes a ribosomal protein required for the maturation of 40S ribosomal subunits. Blood. 2007;109: 980-6.
31. Choesmel V, Fribourg S, Aguissa-Touré AH et al. Mutation of ribosomal protein RPS24 in Diamond-Blackfan anemia results in a ribosome biogenesis disorder. Hum Mol Genet. 2008; 17: 1253-63.
32. Ludwig LS, Gazda HT, Eng JC, et al. Altered translation of GATA1 in Diamond-Blackfan anemia. Nat Med. 2014: 20(7):748-53.
33. Fumagalli S, Di Cara A, Neb-Gulati A, et al. Absence of nucleolar disruption after impairment of 40S ribosome biogenesis reveals an rpL11-translation-dependent mechanism of p53 induction. Nat Cell Biol. 2009;11:501–8.
34. Ikeda F, Toki T, Kanezaki R, et al. ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. Int J Hematol. 2016;103:112-4.
35. Nomura A, Ohga S, Asaka Y, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in Diamond-Blackfan anemia: the necessity of chemoprophylaxis for young infants. Int J Pediatr Hematol Oncol 2000; 7: 7-11.
36. Yabe H, Inoue M, Koh K, et al. Allogeneic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia in Japan; A Report from the Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). Bone Marrow Transplant 2013; 48 (suppl): s152.
37. Ebert BL, Pretz J, Bosco J et al. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. Nature. 2008; 451: 335-9.
38. Jaako P, Debnath S, Olsson K, et al. Dietary L-leucine improves the anemia in a mouse model for Diamond-Blackfan anemia. Blood. 2012; 120: 2225-8.
39. Payne EM, Virgilio M, Narla A, et al. L-Leucine improves the anemia and developmental defects associated with Diamond-Blackfan anemia and del (5q) MDS by activating the mTOR pathway. Blood. 2012; 120: 2214-24.
40. Ichimura T, Yoshida K, Okuno, et al. Diagnostic challenge of Diamond-Blackfan anemia in mothers and children by whole-exome sequencing. Int J Hematol 2016 (in press)

Congenital Dyserythropoietic Anemia
診療の参照ガイド

Congenital Dyserythropoietic Anemia 診療の参照ガイド
作成のためのワーキンググループ

真部　淳（聖路加国際病院　小児科）
神谷尚弘（聖路加国際病院　小児科）
長谷川大輔（聖路加国際病院　小児科）
多賀　崇（滋賀医科大学　小児科）

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
Congenital Dyserythropoietic Anemia の効果的診断法の確立と
治療ガイドラインの作成に関する研究班

研究代表者　真部　淳

平成 28 年（2016 年）12 月

目　　次

1. 緒　言

2. 診 断
   1)疾患概念
   2)診断基準
   3)診断のフローチャート
   4) 重症度分類

3. CDA の分類

4. 予　後

5. 治療法・治療指針

6. 問題点・将来展望

参考文献

1.　緒言（表 1, 2）

Congenital dyserythropoietic anemia（CDA）は、1966 年に Crookston らによって提唱された、成熟障害による赤芽球系無効造血を呈する先天性疾患群で、慢性貧血、黄疸、胆石、脾腫および続発性ヘモクロマトーシスを来す。赤血球系の障害は赤芽球系前駆細胞レベルから生じ、形態異常は多染性および正染性赤芽球レベルで著明である。1968 年に Heimpel と Wendt が形態異常に基づいてこれらの疾患群を I 型から III 型の 3 病型に分類した（表１）[1]。今でもこの分類が広く用いられているが、CDA が疑われながらこの 3 病型に該当しない亜型も散見される（表２）。

2.　診断

1) 疾患概念

CDA の貧血の主因は、赤血球の成熟障害と骨髄内溶血による無効造血である。原則として顆粒球系、リンパ球系および血小板系に異常はみられないが、亜型の中には血小板減少を合併するものもある（表２）。

貧血は小児期より存在していることが多く、10-20%は生後 1 ヶ月以内から貧血の存在を認めるとされる（Bianchi P, Schwarz K, Högel J, Fermo E, Vercellati C, Grosse R, van Wijk R, van Zwieten R, Barcellini W, Zanella A, Heimpel H. Analysis of a cohort of 101 CDAII patients: description of 24 new molecular variants and genotype-phenotype correlations. Br J Haematol. 2016 Nov;175(4):696-704.）。基本的に大球性貧血であるが小児期には正球性貧血を呈することもある。貧血の程度は軽症から重症まで様々であるが、約 30%の症例では輸血を必要とせずに経過し（Bianchi P, et al）、小児期に輸血依存であった症例も徐々に貧血の改善がみられる例もある。特に思春期以降は重症感染症や妊娠、大手術などの機会を除き輸血が必要になることは少ないようである [2]。また、サラセミアなど他の赤血球疾患を合併することがあり、その場合、貧血は重症となり得る [2]。貧血以外に黄疸、胆石、脾腫などを呈し、サラセミアなどで報告のある下肢潰瘍や骨粗鬆症を認めることもある（Shalev H, Al-Athamen K, Levi I, Levitas A, Tamary H. Morbidity and mortality of adult patients with congenital dyserythropoietic anemia type I. Eur J Haematol. 2016 May 20. doi: 10.1111/ejh.12778. [Epub ahead of print]）。溶血性貧血と異なり網赤血球数は正常ないし軽度増加にとどまることが多く、鑑別の一助となりうる [3] (Bianchi et al BJH)。末梢血塗抹標本では赤血球の大小不同、奇形赤血球、多染性、好塩基性斑点などがみられる。骨髄では赤芽球の著明な増加がみられ、各病型ごとにそれぞれ特徴的な所見を有する（表１, 2）。その他の検査所見の特徴として間接型ビリルビンの上昇やハプトグロビンの低下などが挙げられる。輸血されなくても鉄過剰状態のため血清鉄の上昇も特徴的所見であり、続発性ヘモクロマトーシスを来たす危険が高い。造血亢進により髄外腫瘤を形成する例 (Shalev H et al. EJH)や頭蓋骨の板間層が拡大し頭痛を来した例が報告されている (Pérez-Jacoiste Asín MA, Ruiz Robles G. Skull erythropoiesis in a patient with congenital dyserythropoietic anaemia. Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):787.)。

2) 診断基準 と鑑別疾患(表 3、4、5)

表 3 にあるような家族歴、既往歴、身体所見、検査所見が見られ、骨髄所見と他疾患の除外から CDA の可能性が考えられる場合は、遺伝子検査を行い診断確定する。注意すべき点として、貧血は臨床上問題にならないほど軽度の場合があること、輸血依存であっても成長とともに改善することがあること、小児やサラセミア合併例では大球性貧血を呈さないことがあること、などがあげられる。また、報告されているどのタイプにも合致しない症例もみられる。診断基準を表 4 に示す。

3) 診断のフローチャート (図 1)

先天性溶血性貧血と診断されていた症例が後から CDA と診断されることがしばしばあり、他の先天性貧血疾患や dyserythropoiesis を伴う先天異常疾患の除外は必須である。溶血性貧血と異なり網赤血球数は正常ないし軽度増加にとどまることが多く、鑑別の一助となりうる [3] (Bianchi et al BJH)。図１には診断のフローチャートを示す。

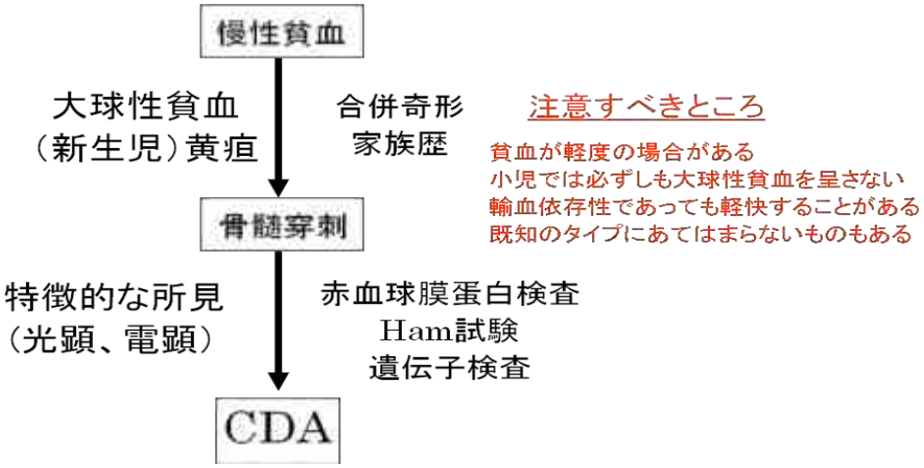


図１　CDA 診断へのフローチャート

4）重症度分類（表 6）

3.　CDA の分類（表１、表２）

Ⅰ型はクロマチン架橋などクロマチン構造の異常が特徴的である。中東や北アフリカの遊牧民であるベドウイン族に多く、常染色体劣性の遺伝形式をとる [4]。通常は MCV が 100-120fL の大球性貧血を呈し、生涯にわたり輸血不要の軽症例から出生直後からの輸血依存例まで貧血の程度は様々である。一部の症例では合指などの骨格系異常の合併が報告される。骨髄は巨赤芽球変化に加え、細胞分裂が不完全に終わった 1 対の赤芽球の核同士が細いクロマチンにて架橋されていることが特徴的である。責任遺伝子として 15 番染色体上に座位する *CDAN1* が同定された [5]。CDAN1 の機能については明らかでない点が多いが、細胞分裂過程におけるクロマチン形成に関与すると考えられている。*CDAN1* に加えて、中東ならびに東南アジアにおける CDA Ⅰ型の家系において *C15ORF41* 遺伝子変異が指摘されている（Babbs C, Roberts NA, Sanchez-Pulido L, McGowan SJ, Ahmed MR, Brown JM, Sabry MA; WGS500 Consortium, Bentley DR, McVean GA, Donnelly P, Gileadi O, Ponting CP, Higgs DR, Buckle VJ. Homozygous mutations in a predicted endonuclease are a novel cause of congenital dyserythropoietic anemia type I. Haematologica. 2013 Sep;98(9):1383-7.）。

Ⅱ型も常染色体劣性遺伝で、南イタリアを中心に 400 例以上の報告がある [3), 6), 7)]（Bianchi P, et al）。CDA の中でもっとも高頻度でⅠ型の 3 倍もの症例が報告されている [2)]。貧血の重症度は様々ではあるが、一般に軽症例が多くしばしば成人期に診断される [3)]（Bianchi P, et al）。正球性を呈することが多く、骨髄でもⅠ型のような巨赤芽球変化が目立たない一方で、多核赤芽球の存在が特徴的である。CDA の中で Ⅱ 型だけが Ham 試験陽性となる [8)]。2009 年に責任遺伝子として 20 番染色体上に座位する *SEC23B* が同定された [9)]。*SEC23B* のホモないし複合ヘテロ変異により小胞体からゴルジ体への新規合成蛋白の輸送が障害されるものと考えられている。SEC23B の変異の種類によって重症度が異なる可能性が示唆されている [3)]（Bianchi P, et al）。最近、*SEC23B* の生殖細胞系列ヘテロ変異が多発性過誤腫症候群である Cowden 症候群の原因遺伝子として同定された。CDA 患者では高発がん性素因は認められず、同じ遺伝子の変異が異なる表現型を来す原因について解明が待たれる　（Yehia L, Niazi F, Ni Y, Ngeow J, Sankunny M, Liu Z, Wei W, Mester JL, Keri RA, Zhang B, Eng C. Germline Heterozygous Variants in SEC23B Are Associated with Cowden Syndrome and Enriched in Apparently Sporadic Thyroid Cancer. Am J Hum Genet. 2015 Nov 5;97(5):661-76.）。

III 型はスウェーデンの家系の報告より [1)]、15 番染色体上に責任遺伝子が座位するものと推測されているが症例数が極めて少ないこともあり同定には至っていなかった。しかし、最近、原因遺伝子として *KIF213* が同定された。骨髄で 10 核以上にもなる多核の巨大赤芽球がみられることが特徴である [10)]。

I, II, III のいずれの病型にもあてはまらない CDA は亜型とされ、これまでに IV 型から VII 型までが報告されている [11)]。IV 型は II 型ないし III 型と同様に多核赤芽球を特徴とする骨髄所見を呈するが Ham 試験は陰性である。2010 年に IV 型の責任遺伝子として 19 番染色体上に座位する *KLF1* が同定された [12)]。KLF1 は赤芽球造血に関わる様々な遺伝子発現を調節する重要な転写因子である(Magor

GW, Tallack MR, Gillinder KR, Bell CC, McCallum N, Williams B, Perkins AC. KLF1-null neonates display hydrops fetalis and a deranged erythroid transcriptome. Blood. 2015 Apr 9;125(15):2405-17.)。さらに、CDA with prominent erythroblastosis after splenectomy, CDA with intraerythrocytic inclusions, CDA with thrombocytopenia などが亜型に含まれる。興味深いことに Down 症候群の一過性骨髄異常増殖症の原因である *GATA1* 遺伝子の異常が CDA with thrombocytopenia で認められている[2)]。

4. 予後

長期予後に関して、ドイツの CDA Registry からの報告がある。19 家系 21 例（診断時年齢 0.1-45 歳, 中央値 17.3 歳）を最長 37 年間追跡したもので、12 例が輸血をされ、うち 5 例は 4 歳までに複数回の輸血を施行されたが、4 歳以後は輸血不要となっていた。全例でヘモクロマトーシスを認め、9 例が除鉄療法を受けた。5 例が死亡しており（死亡時年令 31-57 歳）、死因は心疾患と肝疾患の合併が 3 例、耳の扁平上皮癌が 1 例、摘脾後敗血症が 1 例であった[13)]。

CDA I 型と診断されたベドウィン族の成人 32 例を解析したところ、鉄過剰は加齢とともに進行し、甲状腺機能低下症や肝機能障害などの原因となるが心臓への鉄沈着は認められなかった。その他に骨粗鬆症や肺高血圧などの合併症の頻度が高く、死亡した 3 例の死因は肺高血圧が 1 例、摘脾後のグラム陰性菌敗血症が 2 例だった（Shalev H et al. EJH)。

2006 年に多賀らが行った全国調査で確認された CDA の 12 例のうち 5 例が死亡しており（死亡時年令 8ヶ月-15 歳)、1 例は肝硬変であったが、他は CDA と直接関連しない死因だった[14)]。

5. 治療法、薬物療法、造血幹細胞移植

・輸血療法

多くの症例は生涯にわたり貧血を呈するが、貧血自体は軽症～中等症であることが多く、輸血が必要となることは少ない。1 回でも輸血が必要となった例は I 型の 50%、II 型の 10～60%で、その後も輸血依存となるのはその一部のみである[2)] (Bianchi et al BJH)。

・除鉄

輸血依存でなくても鉄過剰となりうるため血清フェリチン値の定期的なモニタリングが必要である。除鉄を開始するフェリチン値のカットオフとして 1000～1500 μg/l が推奨されている[11)]。輸血依存があれば積極的に除鉄を考慮する。

・摘脾

CDA は赤血球寿命が短縮していることから、II 型など一部の症例で有効であるといわれている。摘脾によって Hb は上昇し、血清ビリルビンは減少するが、遺伝性球状赤血球症と比較すると有効性は低い上に鉄過剰を防ぐことはできない。II 型以外でも有効例は報告されているが、効果を予測する因子は見つかっていない。摘脾後の合併症として感染症に加え、血小板数が増加して Budd-Chiari 症候群や門脈血栓症を来した報告があり、注意を要する(Bianchi et al BJH, Shalev H et al. EJH)。

・インターフェロン

I 型でインターフェロン α の投与が有効であったとの報告があり、輸血依存の場合には考慮すべき治療法である。ただし、副作用、保険適応について留意する必要がある。II 型には無効である。

・そのほかの薬物療法

赤芽球過形成に対してビタミン B12 や葉酸の補充が行われる。また、ビタミン E が有効であったという報告もある。

・造血幹細胞移植（HSCT)

輸血依存性の I 型、β サラセミアを合併した II 型などで報告がある。多賀らの調査でも亜型の 1 例で HSCT が行われ輸血不要となっていた[14)]。ヘモクロマトーシスを合併していても十分な除鉄を先行させて非血縁ドナーからの HSCT を行った例の報告もあり[15)]、適当なドナーがいる輸血依存例には考慮すべきであろう。適切な前処置に関する検討は少ないが、頻回輸血による肝障害などのリスク因子を有する症例が多いことから、サラセミア患者に対する移植管理方法を参考にしてブスルファン、シクロフォスファミド、抗胸腺グロブリンを用いた骨髄破壊的前処置が用いられることが多いようである[15, 16)]。

6.　問題点、将来展望

これまでは臨床所見、血液・検査所見、形態学的所見、さらには他疾患の除外に基づいて CDA の診断が行われてきたことから、既存の病型に合致せず確定診断が得られない例も多かった。これまでに *CDAN1*、*SEC23B*、*KLF1* などの責任遺伝子が発見されており、今後はこれらの解析を用いることで診断がより正確に行われることが期待される。また、CDA 自体が稀少疾患である上に、各亜型に属する症例数は極めて少ないため連鎖解析などの手法を用いた責任遺伝子の同定は困難であったが、エクソームシーケンスやディープシーケンスによって新規の責任遺伝子が発見されれば、さらなる診断精度の向上が得られるであろう。

本邦においても 2006 年度の多賀らの全国調査により CDA 患者が存在することが確認されたが、軽症例や自然軽快例、成人例などが見逃されて実態が十分に把握できていない可能性が高い。本疾患に遭遇する機会が多いと考えられる新生児科医や内科医などに本疾患が十分認識されていない現状を鑑みると、班研究などを中心に本疾患の啓発活動を行う必要がある。その上で、遺伝子検査も含めた中央診断を取り入れることで的確な診断と症例の把握が可能になることが期待される。

参考文献

１．Heimpel H and Wendt F: Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts. Helv Med Acta 1968; 34: 103-115.

２．Iolascon A, Esposito MR, Russo R: Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias: from morphology to molecular approach. Haematologica 2012; 97: 1786-1794.

３．Russo R, Gambale A, Langella C, Andolfo I, Unal S, Iolascon A. Retrospective cohort study of 205 cases with congenital dyserythropoietic anemia type II: definition of clinical and molecular spectrum and identification of new diagnostic scores. Am J Hematol. 2014;89:E169-175.

４．Tamary H, Shalv H, Liria D, et al: Clinical features and studies of erythropoiesis in Israeli Bedouins with congenital dyserythropoietic anemia type I. Blood 1996; 87: 1763-1770.

５．Dgany O, Avidan N, Delaunay J, Krasnov T, Shalmon L, et al, Congenital dyserythropoietic anemia type I ins caused by mutations in codanin-1. American J Hum Genet 2002; 71: 1467-1474.

６．Gasparini P, Miraglia del Giudice E, Delaunay J, Totaro A, Granatiero M, Melchionda S, Zelante L, Iolascon A. Localization of the congenital dyserythropoietic anemia II locus to chromosome 20q11.2 by genomewide search. Am J Hum Genet 1997; 61: 1112-1116.

７．Lanzara C, Ficarella R, Totaro A, Chen X, Roberto R, Perrotta S, Lasalandra C, Gasparini P, Iolascon A, Carella M. Congenital dyserythropoietic anemia type II: exclusion of seven candidate genes. Blood Cells Mol Dis 2003; 30: 22-29.

８．Iolascon A, D'Aostaro G, Perrotta S, et al: Congenital dyserythropoietic anemia type II: molecular basis and clinical aspects. Haematologica 1996; 81: 543-559.

９．Schwarz K, Iolascon A, Verissimo F, Trede NS, Horsley W, Chen W, Paw BH, Hopfner KP, Holzmann K, Russo R, Esposito MR, Spano D, De Falco L, Heinrich K, Joggerst B, Rojewski MT, Perrotta S, Denecke J, Pannicke U, Delaunay J, Pepperkok R, Heimpel H. Mutations affecting the secretory COPII coat component SEC23B cause congenital dyserythropoietic anemia type II. Nat Genet 2009; 41: 936-940

１０．Heimpel H: Congenital dyserythropoietic anemias: epidemiology, clinical significance, and progress in understanding their pathogenesis. Ann Hematol 2004; 83: 613-621.

１１．Wickramasinghe SN and Wood WG: Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. Br J Haematol 2005; 131: 431-446.

１２．Arnaud L, Saison C, Helias V, et al. A dominant mutation in the gene encoding the erythroid transcription factor KLF1 causes a congenital dyserythropoietic anemia. Am J Hum Genet 2010; 87: 721-727.

１３．Heimpel H, Schwarz K, Ebnöther M, et al: Congenital dyserythropoietic anemia type I (CDA I): molecular genetics, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation. Blood 2006; 107: 334-340.

１４．多賀崇、伊藤剛、浅見恵子、ほか: Congenital dyserythropoietic anemiaの全国調査.　日小血誌 2008; 22: 233-238.

１５．Buchbinder D, Nugent D, Vu D, et al: Unrelated hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia and iron overload. Pediatr Transplant 2012; 16: E69-73.

１６．Unal S, Russo R, Gumruk F, Kuskonmaz B, Cetin M, Sayli T, Tavil B, Langella C, Iolascon A, Uckan Cetinkaya D.　Successful hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia type II. Pediatr Transplant. 2014 Jun;18(4):E130-133.

表１　CDAの古典的3病型

	Ⅰ型	**Ⅱ型**	**Ⅲ型**
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性
責任遺伝子	15q15.1-3 *CDAN1* または *C15ORF41*	20q11.2 SEC23B	15q21-25 KIF23
貧血の程度	軽度－中等度	軽度－重度	軽度－中等度
赤血球サイズ	大球性	正球性から大球性	大球性
骨髄の赤芽球像 (光顕)	巨赤芽球様変化 ２核赤芽球(2-5%), クロマチン架橋	２核－多核の赤芽球(10-40%) 異型核赤芽球	多核赤芽球 巨大赤芽球(10-40%)
骨髄の赤芽球像 (電顕)	核膜の部分欠損 核質内への細胞質や小器官の流入	細胞膜内周の二重膜構造	核膜のスポンジ様構造 核膜の亀裂や凹凸
Ham 試験	陰性	陽性	陰性
抗 i 抗原凝集反応	陰性	強陽性	陰性または弱陽性

表２　CDA I～IV型および亜型の比較

CDA病型	I	II	III	IV	亜型
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性	常染色体優性	常染色体劣性、 または伴性
報告数	～150例	～450例	３家系	20例未満	20例以上
形態学的特徴	巨赤芽球変化 クロマチン構造異常 クロマチン架橋	多核赤芽球	巨大多核赤芽球	多核赤芽球	他の病型に準じる
責任遺伝子	CDAN1 または*C15ORF41*	SEC23B	KIF23	KLF1	不明 （一部でGATA1異常）
染色体	15q15.1-3	20q11.2	15q21-25	19p13.2	不明（Xp11.23）
奇形徴候	骨格系異常など	まれ	B細胞、網膜	種々	中枢神経 血小板減少
治療	インターフェロンα 除鉄	摘脾 除鉄	不明	不明	不明

表3　CDAを疑う所見

a. 黄疸がある、あるいは黄疸の既往（重度あるいは遷延性新生児黄疸を含む）がある
b. 赤芽球系の無効造血（骨髄での赤芽球過形成と末梢血の網赤血球減少）
c. 末梢血での赤血球形態異常（大小不同、奇形赤血球、多染性、塩基性斑点など）
d. 骨髄での赤芽球形態異常（クロマチン架橋、多核赤芽球、巨赤芽球変化など）
e. 大球性貧血
f. 輸血歴、輸血依存性
g. 脾腫
h. 原因不明の慢性貧血の家族歴
i. 四肢、骨格奇形
j. 赤血球形態異常
k. 上記には該当しないが原因不明の貧血がある

表 4　CDA と鑑別を要する疾患

- 先天性疾患
  - サラセミア
  - 不安定ヘモグロビン症
  - 遺伝性球状赤血球症
  - ピルビン酸キナーゼ欠損症
  - 先天性骨髄異形成症候群
- 後天性疾患
  - ビタミン B12 欠乏症
  - 葉酸欠乏症
  - 鉄欠乏性貧血
  - 骨髄異形成症候群
  - 飲酒過剰
  - 急性骨髄性白血病
  - 再生不良性貧血
  - パルボ B19 ウイルス感染
  - AIDS
  - マラリア
  - 肝疾患
  - 抗腫瘍剤投与後
  - 骨髄移植後

遺伝性鉄芽球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 黒川峰夫

先天性骨髄不全症候群の診療の参照ガイド WG
遺伝性鉄芽球性貧血：東北大学血液免疫科張替秀郎

目　　次

1. 緒　言

2. 診　断
　1）疾患概念
　2）診断基準
　3）診断のフローチャート
　4）鑑別診断

3. 疫　学
　1）発生頻度
　2）自然歴・予後

4. 病因・病態

5. 臨床症状、検査所見

6. 治療法・治療指針
　1）薬物療法
　2）輸血療法
　3）造血幹細胞移植

7. 問題点・将来展望

1. 緒　言

鉄芽球性貧血は、骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする貧血であり、環状鉄芽球はミトコンドリアへの鉄の異常蓄積により形成される。鉄芽球性貧血は、遺伝性鉄芽球性貧血と、骨髄異形成症候群(MDS)およびアルコールや薬剤による二次性鉄芽球性貧血からなる後天性鉄芽球性貧血に大別される。遺伝性鉄芽球性貧血はまれな疾患で、ヘム合成不全、鉄-硫黄クラスター形成不全などにより、ミトコンドリアにおける鉄代謝に異常が生じ発症する難治性貧血である。1945 年に Cooley が X 連鎖性小球性低色素性貧血を呈する家族性貧血症を報告したが、1946 年に Rundles と Falls がこの家系を含む 2 家系を報告したことで、この X 連鎖性小球性低色素性貧血は Rundles and Falls 症候群と名づけられた(1)。後にこの貧血は赤血球におけるヘム合成系の初発酵素であるδーアミノレブリン酸合成酵素（*ALAS2*）の変異による X 連鎖性鉄芽球性貧血（XLSA）であることが証明された(2)。現在、遺伝性鉄芽球性貧血の原因としてこの *ALAS2* の変異がもっとも多く報告されているが、その他にも鉄ー硫黄クラスター合成・輸送に関わる遺伝子、ミトコンドリア DNA 遺伝子、ミトコンドリアトランスポーター遺伝子、ミトコンドリア tRNA 関連遺伝子など複数の遺伝子の変異が報告されている。表 1 に主な遺伝性鉄芽球性貧血とその原因遺伝子を示す。ただし、原因遺伝子が同定されない遺伝性鉄芽球性貧血も多く、既報の遺伝子以外にも原因となる遺伝子が存在すると考えられている。遺伝性鉄芽球性貧血は、原因遺伝子の機能の多様性から、貧血以外に神経・筋など他の臓器に異常を認める場合が多く、また貧血の重症度もさまざまである。多くの遺伝性鉄芽球性貧血では特異的治療法がないものの、XLSA のように適切な診断・治療がなされれば、貧血の改善が期待できるみられるタイプも存在するため、遺伝子診断による確定診断が重要である。

	遺伝様式	染色体	遺伝子	治療
XLSA	X 連鎖性	Xp11.21	*ALAS2*	ビタミン B6
XLSA/A	X 連鎖性	Xp13.3	*ABCB7*	–
SA/GLRX5	常染色体劣性	14q32.13	*GLRX5*	–
SA/SLC25A38	常染色体劣性	3p22.1	*SLC25A38*	–
PMPS	母性遺伝*	Mitochondria	Mitochondria DNA	–
TRMA	常染色体劣性	1q24.2	*SLC19A2*	ビタミン B1
MLASA1/PUS1	常染色体劣性	12q24.33	*PUS1*	–
MLASA2/YARS2	常染色体劣性	12p11.21	*YARS2*	–
SIFD	常染色体劣性	3p26.2	*TRNT1*	–

略語 : XLSA, X-linked sideroblastic anemia; XLSA/A, X-linked sideroblastic anemia with ataxia; PMPS, Pearson Marrow Pancreas Syndrome; TRMA, Thiamine-responsive megaloblastic anemia; MLASA, Myopathy, Lactic Acidosis, and sideroblastic anemia. SIFD, sideroblastic anemia associated with B-cell immunodeficiency, Periodic Fevers, and Developmental Delay.
*孤発例の報告あり .

表 1　遺伝性鉄芽球性貧血の責任遺伝子

2.　診　断

1）疾患概念

骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする貧血である。

2）診断基準

環状鉄芽球が骨髄総赤芽球の 15%を超える（FAB 分類）
血清フェリチンの増加、不飽和鉄結合能減少を認める。
上記に加えて遺伝子変異が確認できたものが、遺伝性鉄芽球性貧血の確定診断となる。
家族歴は遺伝性鉄芽球性貧血を強く疑う所見である。
遺伝性で最も頻度の高い XLSA は小球性低色素性の貧血で男児発症を特徴とする。

環状鉄芽球の定義：核周囲 1/3 以上にわたって 10 個以上の鉄顆粒が存在（新 WHO 分類）

A. 臨床症状として、貧血、鉄過剰に伴う症状（膵外分泌障害、肝障害、心機能障害）を主とするが、小児期発症例では神経筋症状を認めうる。

B. 以下の検査所見を全て満たす

1. 貧血（男性 Hb<13g/dl、女性 Hb<12g/dl）
2. 骨髄にて環状鉄芽球の出現（15% 以上）
3. 血清鉄の上昇
4. 不飽和鉄結合能 (UIBC) の低下
5. 血清フェリチンの上昇

C. 鑑別診断として以下の疾患が除外できる

1. 骨髄異形成症候群
2. 二次性鉄芽球性貧血（薬剤性、アルコール性、鉛中毒、銅欠乏）
3. その他の先天性疾患

D. 以下のいずれかの遺伝子の機能喪失型変異を認める

ALAS2、*SLC25A38*、*PUS1*、*ABCB7*、*GLRX5*、*SLC19A2*、ミトコンドリア DNA、*YARS2*、*TRNT1*

A によって本症を疑い、B かつ D を満たした場合は確実例 (Definite) とし、小児期に発症し、B かつ C を満たし、家族歴を有する場合は疑い例 (Probable) とする。

表２　遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準

3）診断のフローチャート

遺伝性鉄芽球性貧血は、まず鉄芽球の存在、若年発症、遺伝性により疑い、遺伝子解析により診断を確定する。家系の中での遺伝性が明らかでない場合は、造血細胞以外の組織で遺伝子の変異を確認し、胚細胞変異であることを確認する。遺伝性鉄芽球性貧血の中では *ALAS2* 変異による XLSA の頻度が最も高いため、男児で、臨床上ビタミン B6 に反応性を認めた場合は積極的に遺伝子解析を行う。XLSA の場合は変異 ALAS2 たんぱく質の活性低下を in vitro で確認することも可能である。

4）鑑別診断

以下に挙げる後天性鉄芽球性貧血を除外する必要がある。

後天性鉄芽球性貧血

薬剤性、中毒性： 抗結核薬、鉛等

アルコール性：ヘム合成酵素障害、VitB6欠乏

骨髄異形成症候群

通常、後天性鉄芽球性貧血は発症年齢、遺伝性から鑑別が可能であるが、成年発症の XLSA 症例も報告されていることから(3)、時に遺伝性との鑑別を必要とする。アルコール性、薬剤性の後天性鉄芽球性貧血については、生活歴、治療歴から鑑別する。薬剤性は Vit B6 に対する拮抗作用を原因として発症することが多い。Vit B6 は ALAS2 の補酵素であるため、その欠乏により、ALAS2 活性が低下し鉄芽球性貧血の発症に至る。抗結核薬の INH はその代表的な薬剤である。多系統の血球に異常が認められる場合や染色体異常が認められる場合、もしくは *SF3B1* 遺伝子の変異を認める場合は骨髄異形成症候群の診断となるが、貧血のみでこのような遺伝子・染色体異常がなく、特に Vit. B6 に反応する場合は、遺伝性鉄芽球性貧血を考慮するべきである。

3. 疫学

1) 発生頻度

発症頻度は極めて稀で詳細な疫学データはない。最も頻度の高い遺伝性鉄芽球性貧血は XLSA で、現在までに 80 種類以上の *ALAS2* の変異が確認されている（表 3）(4)。83 例の遺伝性鉄芽球性貧血症例を解析した米国の報告では、*ALAS2*、*SLC25A38*、mitochondria DNA、*PUS1* に変異を認めた頻度はそれぞれ 37%, 15%, 2.5%, 2.5%であった(5)。厚生労働省研究班（遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立班）にて本邦の遺伝性鉄芽球性貧血の実態を調査したところ、変異遺伝子が確定した症例の大多数は *ALAS2* 遺伝子変異による XLSA であり、その他、ミトコンドリア DNA 異常に伴う Pearson-marrow-pancreas 症候群(PMPS)、*SLC25A38* 遺伝子変異に伴う遺伝性鉄芽球性貧血例も同定されている（図 1）(6)。

Position	Substitution		No. of Pedigree	Position	Substitution		No. of Pedigree	Position	Substitution		No. of Pedigree
Ex 4	L107P		1	Ex 7	I289T		1	Ex 9	R458H		1
Ex 5	M154I		1		G291S		1		C471Y		1
	K156E		1		K299Q		1		I476N		1
	D159	N	1		V301A		1	Ex 10	Y500C		1
		Y	1	Ex 8	P339L		1		Y506-fs		1
	T161A		1		D351R		1		T508S		1
	F165L		2		R375C		1		R517	C	1
	R170	S	1		T388S		1			G	1
		C	2	Ex 9	C395Y		1		P520L		3
		L	3		G398D		1		H524D		1
		H	2		L406F		2	Ex 11	K535del		1
	A172T		1		R411	C	6		R559H		1
	D190V		1			H	4		R560H		2
	Y199H		1		G416D		1		V562A		1
	R204	Q	1		I418S		1		M567	I	1
		Stop	1		M426V		1			V	1
Ex 6	R218H		1		R436W		1		S568G		2
	R227C		1		R448Q		3		R572H		2
	E242K		1	R452		C	9	Intron 1	CATA	G>C	1
	S251P		1			G	1		GGTA	A>G	5
Ex 7	D263N		2			S	2		GACA	T>C	1
	C276W		1			H	8		delGATA		1

表 3　これまでに確認されている XLSA における *ALAS2* 遺伝子変異。Pyridoxine に反応する変異は網掛けで示す。

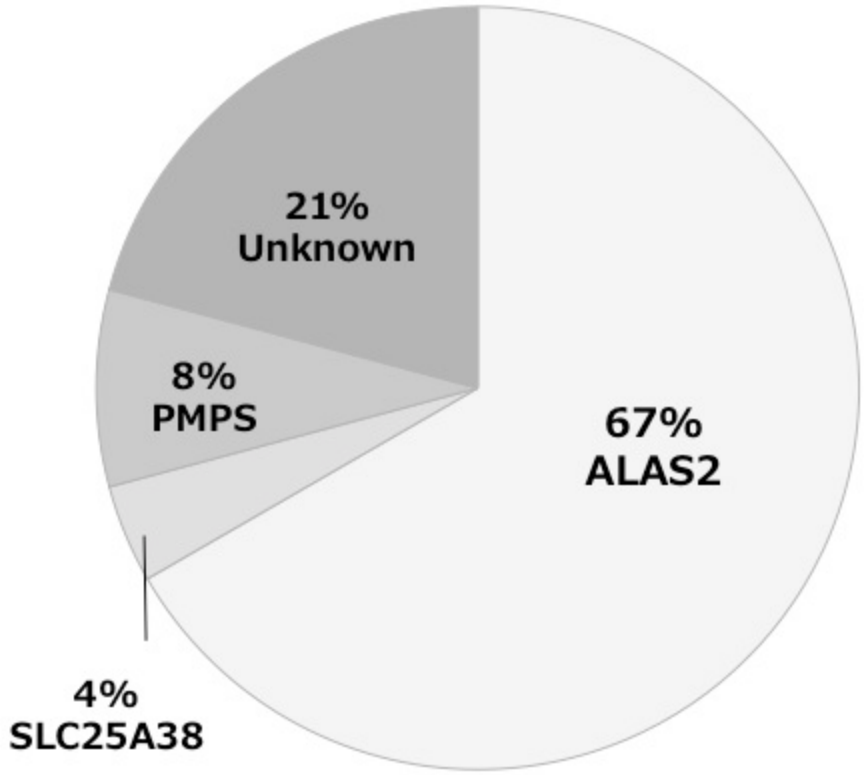


図 1　遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立班の調査研究により確認された本邦の遺伝性鉄芽球性貧血

2) 自然歴・予後

極めて稀な疾患のため、疫学、病態解析に関してまとまった報告がなく、不明である。

4. 病因・病態

遺伝性鉄芽球性貧血の原因となる遺伝子は複数あり、それぞれの機能は異なっている。ヘム合成はミトコンドリアにおいてグリシンとスクシニル CoA が重合し、δ－アミノレブリン酸が合成されるステップから始まるが、ALAS2 は赤血球において特異的にこの重合を触媒する酵素であり、本遺伝子の変異によりヘム合成が不全となり、ミトコンドリアでの鉄利用障害が起こるものと考えられている。*SLC25A38* はミトコンドリア内膜に存在するトランスポーターであり、グリシンの輸送に関与していると考えられており、鉄芽球性貧血の発症機序は *ALAS2* 変異と同様であることが予想される(7)。一方、thiamine transporter である *SLC19A2* 遺伝子の変異によるミトコンドリア鉄沈着は、thiamine 欠乏によるスクシニル CoA の不足が原因と考えられている(8)。ただし、*SLC19A2* の変異による鉄芽球性貧血は XLSA と異なり、血中プロトポルフィリンレベルの低下が認められず、また大球性であるため、XLSA 同様のヘム合成障害が原因であるかどうか疑問である。PMPS は mitochondria DNA の欠失によるものであり、神経・筋・外分泌機能に障害が認められ、多くは乳児期に死亡する(9)。鉄芽球の形成機序は明らかとなっていないが、呼吸鎖遺伝子の異常によって鉄の還元障害が起こり、フェロケラテーゼによるプロトポルフィリンへの鉄挿入が不全となっている可能性が考えられる。*GLRX5* はヘムと並ぶ鉄利用分子である鉄―硫黄クラスターの合成に関わる遺伝子であり(10)、*ABCB7* はこの鉄―硫黄クラスターのミトコンドリアからの排出を担うトランスポーターである(11)。いずれも、鉄―硫黄クラスターの障害を通じてミトコンドリアにおける鉄の利用障害を誘導すると考えられているが、その機序は共通でない。すなわち、*GLRX5* の変異による鉄着は IRP を介した ALAS2 活性低下によるものと考えられているが、*ABCB7* の変異においては、これらの所見は確認されていない。*PUS1* 及び YARS2 は tRNA の生合成・代謝に

関与する遺伝子であり、本遺伝子群の変異により、ミトコンドリアでのたんぱく質の翻訳に障害が生じるものと考えられているが、鉄利用障害に至る直接的な関与については明らかとなっていない(12,13)。いずれにおいても、ミトコンドリアでの鉄利用障害により、過剰な鉄がミトコンドリアに沈着し、環状鉄芽球が認められるようになる。この鉄過剰状態は細胞内の酸化還元反応を障害し、アポトーシスを誘導し貧血の発症に至ると考えられている(14)。さらに近年、ミトコンドリア DNA にコードされる *ATP6* 遺伝子の変異により *PUS1・YARS2* 変異例と同様な筋症、乳酸アシドーシス、鉄芽球性貧血を呈する報告(15)、遺伝性鉄芽球性貧血とともに B 細胞の欠損、周期性発熱、発育障害を示す症候群(SIFD: sideroblastic anemia with immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay)が報告された(16)。SIFD の原因遺伝子は、tRNA の成熟に重要な TRNT1 遺伝子の変異であることが示唆されている(17)。

5. 臨床症状、検査所見（表 4）

1) 貧血

病型により軽度～中等度まで認められる。原因遺伝子が同じであっても、変異によって重症度が異なる。

2) ヘモクロマトーシス

病型と輸血量によりその程度は異なる。

HFE 遺伝子に変異を認めるとヘモクロマトーシスの進行速度が速いが、日本人ではその遺伝子の変異の頻度は少ないといわれている。

3)その他の合併症

ALAS2 および *SLC25A38* 以外の遺伝子変異による遺伝性鉄芽球性貧血の場合、ミトコンドリア機能異常などによりにより、造血不全以外の臓器障害（Ataxia、代謝性アシドーシス、膵外分泌不全、インスリン依存性糖尿病、神経症状など）を認めることがある。

4)各病型の特徴

XLSA: 小球性低色素性貧血、全身の鉄過剰状態を認める。

SLC25A38 変異による遺伝性鉄芽球性貧血：*SLC25A38* は glycine を輸送するミトコンドリアの膜蛋白遺伝子と考えられている。常染色体劣性遺伝で、前述の通り、*ALAS2* についで、頻度が高い遺伝性鉄芽球性貧血と考えられている。多くは重度の小球性低色素性貧血を呈し、鉄過剰状態にあり、XLSA と同様の臨床症状を呈するため、XLSA を疑う症状を呈するものの ALAS2 の変異が認められない場合、本遺伝子の変異検索が必要である。

Ataxia を伴う XLSA (XLSA/A)：早期より(通常 1 歳以内より)ataxia を認める。Ataxia は進行しないか、進行しても緩徐である。貧血は小球性低色素性である。貧血は軽度で pyridoxine に反応しない。ミトコンドリアの膜輸送蛋白である *ABCB7* 遺伝子の変異が原因である。

GLRX5 変異による遺伝性鉄芽球性貧血： *Glutaredoxin5* の変異で Fe-S clusters 合成が障害される結果、ミトコンドリアに鉄が沈着する。骨髄での環状鉄芽球は少ないが、貧血（軽度～重度）、肝脾腫、鉄過剰を認める。

Pearson marrow pancreas syndrome (PMPS)：代謝性アシドーシス、ataxia、膵外分泌不全を伴う。通常乳児期に死亡する。貧血は正球性で好中球減少と血小板減少を時に伴う。ミトコンドリア DNA の欠損が原因で、通常孤発性で *de novo* の発症例が多い。

Mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia (MLASA)：極めて稀な常染色体劣性遺伝疾患。筋症、乳酸アシドーシス、鉄芽球性貧血を特徴とする。

Congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD)：遺伝性鉄芽球性貧血とともに B 細胞の欠損、周期性発熱、発育障害を示す。

Thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA)：インスリン依存性糖尿病、神経性難聴を伴う全身性の疾患。稀な常染色体劣性遺伝で通常幼少期に診断される。貧血は巨赤芽球を伴う大球性の貧血である。

	遺伝様式	原因遺伝子	発症年齢	貧血の程度	MCV	合併症
XLSA	X 連鎖	*ALAS2*	様々	軽～重度	小球性	鉄過剰症
SA/SLC25A38	常劣	*SLC25A38*	小児	重度	小球性	鉄過剰症
XLSA/A	X 連鎖	*ABCB7*	小児	軽～中等度	小球性	失調症状
SA/GLRX5	常劣	*GLRX5*	成人	軽～重度	小球性	鉄過剰症
PMPS	母系*	mtDNA	～乳児	重度	正～大球性	代謝性アシドーシス 外分泌機能低下、腎不全
MLASA1/PUS1	常劣	*PUS1*	小児	軽～重度	正～大球性	乳酸アシドーシス 筋症、心筋症
MLASA2/YARS2	常劣	*YARS2*	小児	軽～重度	正～大球性	乳酸アシドーシス 筋症、心筋症
SIFD	常劣	*TRNT1*	小児	重度	小球性	鉄過剰症、難聴、発熱 心筋症、発達障害
TRMA	常劣	*SLC19A2*	様々	重度	大球性	糖尿病、聴力障害 難聴、心奇形

略語：MCV, Mean corpuscular volume; XLSA, X-linked sideroblastic anemia;
XLSA/A, X-linked sideroblastic anemia with ataxia; PMPS, Pearson Marrow Pancreas Syndrome;
TRMA, Thiamine-responsive megaloblastic anemia; MLASA, Myopathy, Lactic Acidosis, and Sideroblastic Anemia;
SIFD, Sideroblastic anemia associated with B-cell immunodeficiency, Periodic Fevers, and Developmental Delay.
*孤発例も多い.

表４　遺伝性鉄芽球性貧血の分類と特徴的所見

6. 治療法

1)薬物療法

(ア)　ビタミン補充療法

pyridoxine 投与

XLSA では半分以上の患者が pyridoxine の経口投与に反応する(50- 100mg/day)。表 3 に XLSA における遺伝子変異を示す。Pyridoxine に反応する変異は網掛けで示す。

Thiamine 投与

TRMA でビタミン B1 (25 – 75mg/day)の投与で反応を示す。

その他の疾患では特異的な薬物療法はない。

(イ) 鉄キレート療法

特に輸血依存状態となった症例では、鉄過剰症によるヘモクロマトーシスのリスクが高く、フェリチン値、臓器障害の有無により、鉄キレート療法を行う。

2）輸血療法

必要に応じて施行する。

3) 造血幹細胞移植

これまでに 3 例の報告がある(18)。いずれも造血能の回復を認めており、造血幹細胞移植は効果があると考えられる。ただし、ヘモクロマトーシスを伴っている症例が多く、その他の合併症が致命的となる可能性もあるため、前処置等に配慮が必要と考えられる。

7. 問題点・将来展望

遺伝性鉄芽球性貧血は、ビタミン B6 等で治療が可能なことがあり、遺伝子の変異の同定が重要である。しかしながら、希少疾患であるため、症例の把握と、遺伝子解析のセンター化が必要である。さらに、今後は既知の遺伝子変異を有さない症例における変異遺伝子の同定が課題であり、同様の課題を持つ他の遺伝性造血不全グループと共同で新規遺伝子同定システムを構築する必要がある。

参考文献

1. Rudles RW, Falls HF. Hereditary (?sex-linked) anemia. Am J Med Sci. 1946;211:641-57
2. Cotter PD, Rucknagel DL, Bishop DF. X-linked sideroblastic anemia: identification of the mutation in the erythroid-specific δ-aminolevulinate synthase gene (ALAS2) in the original family described by Cooley. Blood. 1994; 84;3915-24.
3. Furuyama K, Harigae H, Kinoshita C, Shimada T, Miyaoka K, Kanda C, et al. Late-onset X-linked sideroblastic anemia following hemodialysis. Blood. 2003 ;101:4623-4.
4. Bottomley SS, Fleming MD: Sideroblastic anemia: diagnosis and management. Hematol Oncol Clin North Am. 2014; 28: 653-670.
5. Bergmann AK, Campagne DR, McLoughlin EM, Agarwal S, Fleming MD, Bottomley SS, et al. Systemic molecular genetic analysis of congenital sideroblastic anemia: evidence for genetic heterogeneity and identification of novel mutations. Pediatr Blood Cancer. 2010; 54:271-278.
6. Ohba R., Furuyama K., Yoshida K., Fujiwara T., Fukuhara N., Onishi Y., Manabe A., Ito E., Ozawa K., Kojima S., Ogawa S., Harigae H. Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). Ann Hematol. 2012; 92: 1-9.
7. Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR, Evans SC, Ferguson M, Kellogg MD, et al. Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia. Nat Genet. 2009 ;41:651-3.
8. Labay V, Raz T, Baron D, Mandel H, Williams H, Barrett T, et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. Nat Genet. 1999 ;22:300-4.
9. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Naiman JL, Windmiller J, Lammi AT, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. J Pediatr. 1979;95:976-84.
10. Camaschella C, Campanella A, De Falco L, Boschetto L, Merlini R, Silvestri L, et al. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. Blood. 2007;110:1353-8.
11. Allikmets R, Raskind WH, Hutchinson A, Schueck ND, Dean M, Koeller DM. Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). Hum Mol Genet. 1999;8:743-9
12. Bykhovskaya Y, Casas K, Mengesha E, Inbal A, Fischel-Ghodsian N. Missense Mutation in Pseudouridine Synthase 1 (*PUS1*) Causes Mitochondrial Myopathy and Sideroblastic Anemia (MLASA) Am J Hum Genet. 2004 ;74:1303-8.
13. Riley LG, Cooper S, Hickey P, Rudinger-Thirion J, McKenzie M, Compton A, Lim SC, Thorburn D, Ryan MT, Giegé R, Bahlo M, Christodoulou J. Mutation of the mitochondrial tyrosyl-tRNA synthetase gene, YARS2, causes myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia--MLASA syndrome. Am J Hum Genet. 2010;87:52-9.
14. Harigae H, Nakajima O, Suwabe N, et al. Aberrant iron accumulation and oxidized status of erythroid-specific delta-aminolevulinate synthase (ALAS2)-deficient definitive erythroblasts. Blood. 2003;101:1188-93.
15. Burrage LC, Tang S, Wang J, Donti TR, Walkiewicz M, Luchak JM, Chen LC, Schmitt ES, Niu Z, Erana R, Hunter JV, Graham BH, Wong LJ, Scaglia F. Mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia (MLASA) plus associated with a novel de novo mutation (m.8969G>A) in the mitochondrial encoded ATP6 gene. Mol Genet Metab. 2014 Jun 30.
16. Wiseman DH, May A, Jolles S, Connor P, Powell C, Heeney MM, Giardina PJ, Klaassen RJ, Chakraborty P, Geraghty MT, Major-Cook N, Kannengiesser C, Thuret I, Thompson AA, Marques L, Hughes S, Bonney DK, Bottomley SS, Fleming MD, Wynn RF. A novel syndrome of congenital sideroblastic anemia, B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay (SIFD). Blood. 2013;122:112-23.
17. Chakraborty PK, Schmitz-Abe K, Kennedy EK, Mamady H, Naas T, Durie D, Campagna DR, Lau A, Sendamarai AK, Wiseman DH, May A, Jolles S, Connor P, Powell C, Heeney MM, Giardina

PJ, Klaassen RJ, Kannengiesser C, Thuret I, Thompson AA, Marques L, Hughes S, Bonney DK, Bottomley SS, Wynn RF, Laxer RM, Minniti CP, Moppett J, Bordon V, Geraghty M, Joyce PB, Markianos K, Rudner AD, Holcik M, Fleming MD. Mutations in TRNT1 cause congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD). Blood. 2014;124:2867-71.

18. Medeiros BC, Kolhouse JF, Cagnoni PJ, Ryder J, Nieto Y, Rabinovitch R et al., Nonmyeloablative allogeneic hematopoitic stem cell transplantation for congenital sideroblastic anemia. Bone Marrow transplantation. 2003;32:1053-6.