トピックス

Ⅲ．診断と治療

1．再生不良性貧血

寺村 正尚

要 旨

2011年，わが国における再生不良性貧血の診断基準が改定された．血球減少の基準が汎血球減少症から少なくとも2系統の血球減少に変更されたのが大きな変更点である．本症に対する免疫抑制療法として現在使用されているウサギ抗胸腺細胞グロブリン（ATG）はウマATGより有効性が低いという前方視的試験の結果が米国から報告された．ウサギATG投与後のEBウイルス（EBV）関連リンパ増殖性疾患発症が報告され，EBVのモニタリングが推奨される．

〔日内会誌 101：1928～1936，2012〕

Key words 再生不良性貧血，免疫抑制療法，造血幹細胞移植

はじめに

再生不良性貧血（aplastic anemia：AA）は先天性と後天性に分類される．先天性AAの中で最も頻度が高いのはFanconi貧血であり，30歳台でもAAを発症することがある．また，ほとんど奇形を認めない例もあるため，若年成人発症のAAではFanconi貧血を否定するために染色体脆弱性を調べる必要がある．

後天性AAのほとんどは発症原因が特定できないので，特発性AAと呼ばれている．発症原因が特定しうるAAは二次性AAと呼ばれるが，薬剤，化学物質，放射線などが発症原因である．特殊型のAAとして，発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria：PNH）

をAAの経過中に併発する例（AA-PNH症候群）と，肝炎後に起こるAAがある．肝炎後AAの原因ウイルスは明らかでないが，その病態は免疫学的機序による造血幹細胞の傷害である．

本稿ではAAの診断および治療について簡単にまとめることとする．

1．診 断

AAの診断は国際的にはヘモグロビン<10 g/dl，好中球<1,500/ μ l，血小板<5万/ μ lの3項目のうち2つ以上を満たし，骨髓が低形成の場合になされている．これを踏まえて，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」では，2011年3月に「AA診療の参照ガイド」を改訂した際に，

東京女子医科大学血液内科

Bone Marrow Failure Syndrome (Idiopathic Hematopoietic Disorders) : Progress in Diagnosis and Treatment. Topics : III. Diagnosis and Treatments ; 1. Aplastic anemia.

Masanao Teramura : Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University, Japan.

表 1. 再生不良性貧血の診断基準（平成 22 年度改訂）（文献 1 より）

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：10.0 g/dl未満 ②好中球：1,500/ μ l未満 ③血小板：10 万/ μ l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) 網赤血球増加がない。
 - 2) 骨髄穿刺所見（クロット標本を含む）で、有核細胞は原則として減少するが、減少がない場合も巨核球の減少とリンパ球比率の上昇がある。造血細胞の異形成は顕著でない。
 - 3) 骨髄生検所見で造血細胞の減少がある。
 - 4) 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
 - 5) 胸腰椎体のMRIで造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。
5. 診断に際しては、1., 2. によって再生不良性貧血を疑い、3. によって他の疾患を除外し、4. によって診断をさらに確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外によるが、一部に骨髄異形成症候群の不応性貧血と鑑別が困難な場合がある。

AAの診断基準を変更した(表 1)¹⁾。血球減少の基準が 3 系統の血球減少（汎血球減少症）から少なくとも 2 系統の血球減少に変更されているのが大きな変更点である。そのほか、ヘモグロビン濃度が男性 12 g/dl未満、女性 11 g/dl未満から性別に関係なく 10 g/dl未満に変更され、白血球数 4,000/ μ l未満が好中球数 1,500/ μ l未満に変更されている。国際的な基準と異なる点は、血小板数が 5 万/ μ l未満ではなく、10 万/ μ l未満に設定されている点である。

今回のAAの診断基準の改定により、血球減少が 2 系統でもAAと診断されることになる。AAは必ずしも汎血球減少症で発症するのではなく、1 系統の血球減少、特に血小板減少症のみで発症し、次第に他の血球減少が加わり、最終的に汎血球減少症を来すようになる症例があることが知られている。本診断基準の改定により、AAの早期診断が可能になると考えられる。

2. 治 療

1) 治療方針

治療方針は重症度(表 2)や年齢により異なる。

特発性造血障害に関する調査研究班による重症度別の治療指針を図 1, 2 に示す¹⁾。

(1) stage 1, 2（軽症、中等症）に対する治療

①血球減少が進行せず、血小板数が 5 万/ μ l 以上で安定している患者

この状態のAA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とから、従来は無治療経過観察が勧められてきた。しかし、経過観察中に重症化(stage 3 以上へ移行)する症例があり、そのような症例では、その時点で免疫抑制療法を施行しても無効であることが多い。したがって、特発性造血障害に関する調査研究班では、免疫病態を疑う所見がある場合(図 1 参照)には、状況が許せば 3~4 カ月CsA(シクロスポリンA)を投与し、反応の有無をみることを勧めている¹⁾。ただし、CsAは保険適応外であるため、今後臨床試験としてCsAの有用性を検討することが必要であると思われる。

トピックス

表 2. 再生不良性貧血の重症度基準（平成 16 年度修正）（文献 1 より）

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。

図 1. 再生不良性貧血のstage 1 及び 2（軽症～中等症）に対する治療指針（文献 1 より）

図 2. 再生不良性貧血のstage 3～5（やや重症～最重症）に対する治療指針（文献1より）

②血球減少が進行するか、汎血球減少が安定していても血小板数が5万/ μ l以下に低下している患者

この状態のAA患者には、保険診療上はウサギ抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin: ATG)を投与するのが妥当である。ATG治療を希望しない患者に対しては、保険診療上は酢酸メテノロン(プリモボラン®)を投与する。

AA診療の参照ガイドでは免疫病態を疑わせる所見があればCsA(保険適応外)の投与を、免疫病態を疑わせる所見がなければ酢酸メテノロンの投与あるいは若年女性患者の場合には酢酸メテノロンの男性化作用を考慮してシクロスポリ

ン(cyclosporin: CsA)の投与を推奨している¹⁾。CsAは、この重症度の患者に対しては単剤で約50%に有効である。

(2) やや重症以上(stage 3～5)に対する治療

特発性造血障害に関する調査研究班による、やや重症以上の治療指針を図2に示す¹⁾。

①40歳未満でHLA(human leukocyte antigen)一致同胞のいない患者と40歳以上の患者

ATGとCsAの併用療法を行う。これまでATG製剤としては主にウマATG(リンフォグロブリ

トピックス

ン[®]）が使用されていたが、2008年品質管理上の問題で製造中止となったため、それ以降はわが国では主にウサギATG（サイモグロブリン[®]）が使用されている。

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²⁾。このため免疫抑制療法が優先される。

免疫抑制療法施行後6カ月を経過しても無効の場合は再度免疫抑制療法を試みるか、移植を考慮する。ATGの反復投与の有効性は欧州では6～7割と報告されているが、わが国では約2割前後と低い。また、現在使用されているウサギATG（サイモグロブリン[®]）の無効・再発例に対して、その反復投与が有効であるかについてのエビデンスはなく、明らかにする必要がある。

② 40歳未満でHLA一致同胞を有する患者

この年齢層の患者では、骨髄移植後の生存率が86%～100%である²⁾。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(myelodysplastic syndrome)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。ただし、患者が20歳以上の場合、移植に伴う治療関連死亡のリスクが10～20%と免疫抑制療法よりも高いことから、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¹⁾。

2) 免疫抑制療法

(1) ウサギATG（サイモグロブリン[®]）とウマATGの効果は同等か？

上述したように、2008年からウサギATG（サイモグロブリン[®]）が使用されているが、ウマATG（リンフォグロブリン[®]およびATGAM[®]）と同等の効果をもっているものと推測されていた。2010年になると、初発AA重症例に対するサイモグロブリン[®]とウマATGの有効性を後方視的に比較検

討した結果が相次いで発表された。両薬剤の有効率は同等であったとする結果だけではなく、サイモグロブリン[®]はウマATGより有意に低いという結果も示された。

AAに対するサイモグロブリン[®]とウマATGの有効性を比較するためには、両薬剤の前方視的比較試験が必要であるが、本邦や欧州などではウマATGが入手不能であるため、不可能である。しかし、米国ではサイモグロブリン[®]およびウマATG（ATGAM[®]）の両薬剤が使用可能であり、米国NIH（National Institute of Health）では2005年よりAA未治療例に対する両薬剤の前方視的無作為割り付け比較試験を行っていた。その結果が2011年8月、The New England Journal of Medicine誌に発表されたが予想に反し、サイモグロブリン[®]はウマATG（ATGAM[®]）より有効性が低いばかりでなく、生存率も低いことが報告された³⁾。すなわち、6カ月後の有効率（本臨床試験のプライマリーエンドである）はATGAM[®]群の方が有意に高かった（ATGAM[®]群68%、サイモグロブリン[®]群37%）（図3）。また、3年全生存率（移植例では移植時をセンサーとして解析）もATGAM[®]群の方が有意に高かった（ATGAM[®]群96%、サイモグロブリン[®]群76%）（図4）。

図3にウサギATG（サイモグロブリン[®]）とウマATGの有効率を比較検討した6つの報告を示す。NIHの報告以外は後方視的検討である。6つの報告のうち、半数は両薬剤の有効性は同等、半数はウサギATG（サイモグロブリン[®]）が劣るという結果であった。

わが国においてサイモグロブリン[®]を41例のAA患者に投与した成績では、6カ月後の有効率は59%と報告されている⁴⁾。この結果は、日本人のAA患者に対するサイモグロブリン[®]の有効性はリンフォグロブリン[®]とほぼ同等であることを示唆している。また、微少PNH血球陽性患者の有効率は76%、陰性患者の有効率は31%であ

図 3. ウサギATG（サイモグロブリン）とウマATGの治療効果の比較

図 4. ウマATGあるいはウサギATGによる治療を受けた重症再生不良性貧血患者の生存曲線（造血幹細胞移植時をセンサーとする場合）(文献3より)

り、リンフォグロブリン®で得られている結果と同様に微少PNH血球陽性例での高い奏功率が示された。

以上より、サイモグロブリン®の有効性は民族間で異なる可能性が示唆される。また、治療対象とする患者背景、たとえば微少PNH血球陽性患者の比率などが有効性に大きく関与している可能性も考えられる。

(2) EBV関連リンパ増殖性疾患の発症リスクについて

AAに対する免疫抑制療法後にはサイトメガロウイルス (CMV) やEBウイルス (EBV) の再活性化が起きやすいことが知られている⁵⁾。特に、サイモグロブリン®/CsA投与後は再活性化が起りやすく、CMVは33%、EBVは100%の症例で再活性化を認めている。しかし、NIHの報告では再活性化を認めた症例において実際にCMV感染症やEBV関連リンパ増殖性疾患 (EBV-related lymphoproliferative disorder: EBV-LPD) の発症例は認められなかった。以上より、AAに対する免疫抑制療法後にルーチンにCMV、CMVのモニタリングをする必要性はないとしている。

しかし、本邦においては最近、初回のサイモグロブリン®療法後にEBV-LPDを発症した症例の学会報告がなされており⁶⁾、また、ジェンザイム・ジャパンの資料によるとAAに対する初回のサイモグロブリン®療法後に致死的なEBV-LPDを発症し、死亡したAA症例が複数報告されている。したがって、サイモグロブリン®投与2~4週後は可能な限り血中のEBV量をモニタリング

トピックス

図 5. 再生不良性貧血患者の移植別生存率（文献 2 より）

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のが望ましいと考えられる¹⁾。

（3）再発/難治例に対する新規免疫抑制療法

アレムツズマブはCD52 分子に対するヒトモノクローナル抗体であり、強力なリンパ球抑制効果を有している。海外では慢性リンパ性白血病の治療薬として幅広く用いられている。また、移植片拒絶や移植片対宿主病の予防効果も認められる。本剤はAAに対しても有効である可能性が推測されていたが、2012 年に米国NIHから臨床試験の成績が報告された¹⁰⁾。治療抵抗性のAA

に対するウサギATG+CyA療法とアレムツズマブ療法との前方視的無作為比較試験では、治療6 カ月後の奏効率はウサギATG+CyA療法 33%、アレムツズマブ療法37%と両者に差は認めなかった。3 年生存率についてもウサギATG+CyA療法 60%、alemtuzumab療法 83% であり、両者に差は認めなかった。また、AA再発例に対するアレムツズマブの奏効率は56% であり、3 年生存率は86% であった。しかし、未治療AAに対するアレムツズマブの奏効率19% と低かった。以上より、alemtuzumabは再発・難治のAAに対する新たな免疫抑制療法として期待される。

3) 造血幹細胞移植

日本造血細胞移植学会の全国調査によるAA患者の移植別生存率は図5のとおりである。年齢が若く（40歳未満）、血縁者間骨髓移植（ほとんどがHLA一致同胞間移植）を受けた患者の移植成績は良好である。移植ドナーとしては、HLA一致ドナーが望ましい。しかし、HLA一致ドナーが見つからない場合にはHLA部分一致の血縁または非血縁ドナーからの骨髓移植あるいは臍帯血移植が試みられている。

わが国において骨髓バンクを通じて移植を受けたAA患者301例のドナー別5年生存率はHLA完全一致ドナー75.2%，A、Bのうち1座不一致ドナー72.7%，C、DRB1、DQB1のうち1座不一致ドナー66.7%，C、DRB1、DQB1のうち2座以上不一致ドナー69.8%，その他のドナー46.8%である⁷⁾。以上のように、HLA1座不一致ドナーあるいはA、B以外の2座以上不一致非血縁ドナーによる移植成績はかなり良好といえる。したがって、免疫抑制療法などの薬物療法が無効な場合、やや重症以上の患者であれば、HLA一致ドナーがいない場合には、上記のHLA不一致ドナーを用いた移植の適応がある。

臍帯血移植の成績は日本臍帯血バンクネットワークの集計では31例のAA（0.9～72.3歳）に対して臍帯血移植が施行され、2年全生存率は41.1%であった⁸⁾。さらに、単施設での報告では、成人AA12例にフルダラビン25 mg/m²×5+メルファラン40 mg/m²×2+TBI(total body irradiation)4 Gyの前処置による臍帯血移植を行い、10例生存（3年生存率は83.3%）という好成績が示されている⁹⁾。

HLA一致同胞あるいは非血縁者間移植における標準的な移植前処置はまだ定まっていない。最近では従来のシクロホスファミド、サイモグロブリン®を用いた治療から、フルダラビンを用いてシクロホスファミドの量を減らしたり、さらに少量の全身放射線照射（total body irradiation）

（TBI）を併用する前処置が主流となっており、良好な成績が示されている。

4) 経口鉄キレート薬

経口鉄キレート薬であるデフェラシロクス（エクジェイド®）が2008年に保険適応となった。本剤はAA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。また、臓器障害の改善のみではなく、造血機能が改善する例が認められ、注目されている。

その機序は不明であるが、遊離鉄（non-transferrin bound iron：NTBI）の関与が推定されている。すなわち、鉄過剰状態になると、血液中にトランスフェリンに結合していない遊離鉄（non-transferrin bound iron：NTBI）が出現し、それが造血細胞内に侵入して活性酸素種（ROS）を過剰に産生させるため、細胞が傷害され、造血機能のさらなる低下を招いている可能性がある。デフェラシロクス投与はNTBIを低下させるため、造血機能が回復するという機序が推定されている。今後、鉄キレート薬使用によるAAの予後の改善を検証、および造血機能回復の機序の解明が必要であると思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 小澤敬也（研究代表者）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。再生不良性貧血診療の参照ガイド（平成22年度改訂版）。（<http://zoketsushogaihan.com/file/AA.pdf>）
- 2) 日本造血細胞移植学会 平成23年度全国調査報告書。（http://www.jshct.com/report_2011/）
- 3) Scheinberg P, et al: Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 365: 430-438, 2011.
- 4) Yamazaki H, et al: Thymoglobuline therapy for aplastic anemia: Impact of PNH-type cells on the treatment outcome. 第73回日本血液学会プログラム・抄録集、壇和夫編、名古屋、2011-10. 臨床血液 52: 1008(OS-1-94), 2011.
- 5) Scheinberg P, et al: Distinct EBV and CMV reactivation

トピックス

- patterns following antibody-based immunosuppressive regimens in patients with severe aplastic anemia. *Blood* 109 : 3219–3224, 2007.
- 6) Minauchi K, et al : Early development of EBV-LPD in a patient with SAA treated with rabbit ATG as initial therapy. 第73回日本血液学会プログラム・抄録集, 壇和夫編, 名古屋, 2011-10. *臨床血液* 52 : 1234 (PS-1-232), 2011.
- 7) Yagasaki H, et al : Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood* 118 : 3186–3190, 2011.
- 8) Yoshimi A, et al : Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 : 1057–1063, 2008.
- 9) Yamamoto H, et al : Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. *Blood* 117 : 3240–3242, 2011.
- 10) Scheinberg P, et al : Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naïve, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia. *Blood* 119 : 345–354, 2012.
-