トピックス

Ⅲ. 診断と治療

2. 赤芽球癆

廣川 誠¹⁾ 澤田 賢一²⁾

要 旨

赤芽球癆は正球性正色素性貧血と網赤血球の著減および骨髓赤芽球の著減を特徴とする難治性貧血である。赤芽球癆の病因は多様で、先天性と後天性の病型があり、後天性はその発症様式から急性型と慢性型に分類される。後天性慢性赤芽球癆には特発性と、胸腺腫あるいは大顆粒リンパ球白血病などに伴う続発性赤芽球癆がある。赤芽球癆の治療は病因によって異なり、基礎疾患の治療に反応しない慢性赤芽球癆に対して免疫抑制療法が行われる。

〔日内会誌 101：1937～1944, 2012〕

Key words 特発性, 胸腺腫, 大顆粒リンパ球白血病, 免疫抑制療法

はじめに

赤芽球癆 (pure red cell aplasia : PRCA) は正球性正色素性貧血と網赤血球の著減および骨髓赤芽球の著減を特徴とする難治性貧血である¹⁾。再生不良性貧血が貧血のみならず好中球および血小板数の減少をともなう、いわゆる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。後述する大顆粒リンパ球白血病や慢性リンパ性白血病などのリンパ増殖性疾患に伴う赤芽球癆を除いては、通常白血球数と血小板数は正常に保たれる。赤芽球癆を診断することは決して難しいものではないが、その原因は多様であり、

病因によって治療方針が異なるという知識が大切である。

赤芽球癆にはその発症の時期から大きく分けて先天性と後天性がある。先天性赤芽球癆としてDiamond-Blackfan貧血 (DBA) が知られており、ribosomal protein S19 (RPS19), ribosomal protein L5 (RPL5), RPL11, RPS17などの遺伝子変異によるリボソーム蛋白のハプロ不全 (haploinsufficiency) がその原因の一つであると考えられている。DBAと鑑別すべき疾患として、乳児一過性赤芽球減少症 (transient erythroblastopenia of childhood : TEC) があるが、TECは先行するウイルス感染に続発することが多く、無治療で1～2カ月以内に自然治癒する¹⁾。一方、成人にみられる赤芽球癆のほとんどは後天性で

¹⁾ 秋田大学附属病院腫瘍情報センター、²⁾ 秋田大学大学院医学系研究科血液・腎臓・リウマチ内科学講座

Bone Marrow Failure Syndrome (Idiopathic Hematopoietic Disorders) : Progress in Diagnosis and Treatment. Topics : III. Diagnosis and Treatments ; 2. Pure red cell aplasia.

Makoto Hirokawa¹⁾ and Kenichi Sawada²⁾ : ¹⁾ Akita University Hospital, Clinical Oncology Center, Japan and ²⁾ Department of Medicine, Division of Hematology, Nephrology and Rheumatology, Akita University Graduate School of Medicine, Japan.

トピックス

表 1. 赤芽球癆の病型と病因

先天性骨髄不全症候群 Diamond-Blackfan貧血	(続発性のつづき)
後天性赤芽球癆 特発性	感染症 ヒトパルボウイルスB19 感染症 HTLV-1 感染症 ウイルス性肝炎 自己免疫性溶血性貧血 自己免疫疾患 全身性エリテマトーデス 関節リウマチ 薬剤・化学物質 (表 2 参照) 妊娠 その他
続発性 胸腺腫 リンパ系腫瘍 大顆粒リンパ球白血病 慢性リンパ性白血病 悪性リンパ腫 多発性骨髄腫 慢性骨髄性白血病 原発性骨髄線維症 本態性血小板血症 骨髄異形成症候群 固形腫瘍	ABO不適合造血幹細胞移植後 EPO治療後の抗EPO抗体

HTLV-1 : Human T-cell lymphotropic virus type 1, EPO : erythropoietin (文献 1 を改変引用)

あり，病型や病因によって治療方針が異なるため，赤芽球癆の原因となっている疾患を正確に診断する必要がある．本稿ではこれ以降，後天性赤芽球癆について概説し，後天性慢性赤芽球癆に対する治療，特に免疫抑制療法の適応と留意点について述べてみたい．

1. 後天性赤芽球癆の病型と病因

後天性赤芽球癆は臨床経過から急性と慢性の病型に区分され，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⁾．急性の厳密な定義はなく，通常1～3 カ月以内に自然回復するものを指している．後天性赤芽球癆の病因として，薬剤，感染症，自己免疫疾患，リンパ系腫瘍，骨髄性疾患，胸腺腫，固形腫瘍，妊娠，ABO不適合造血幹細胞移植などが知られている（表1）．詳細については成書を参照されたい¹⁾．特発性造血障害に関する調査研究班による調査結果によれば，日本において最も多い後天性慢性赤

芽球癆の病因は，頻度の高いものから順に挙げると，特発性赤芽球癆(39%)，胸腺腫合併赤芽球癆 (23%)，リンパ増殖性疾患 (14%)，自己免疫疾患 (10%)，骨髄増殖性疾患 (7%)である²⁾．後天性慢性赤芽球癆の多くは中高年齢に発症するが，妊娠可能年齢の女性では妊娠の有無を確認することも重要である．

2. 後天性赤芽球癆の病態生理

赤芽球癆において好中球数および血小板数は原則として正常であるので，造血障害が発生している場所は多能性幹細胞レベルではなく，赤血球系細胞へと分化が運命づけられた前駆細胞の段階で分化・増殖の障害が発生していると考えられている．形態学的に認識できる最も早期の段階の赤血球系細胞は前赤芽球であり，それより未分化なCFU-E (colony-forming unit-erythroid) およびさらに未熟なBFU-E (burst-forming unit-erythroid) と呼ばれる造血前駆細胞

図 1. 赤芽球癆の発症機序

胞の定量は、*in vitro*における細胞培養によって行われる。1996年にCharlesらにより報告された37例の赤芽球症例における赤血球系前駆細胞の定量的解析の結果、BFU-EおよびCFU-Eの数とともに正常である症例、BFU-Eは正常であるがCFU-Eは減少している症例、BFU-EおよびCFU-Eともに減少している症例がいることが判明している。したがって、造血障害の発生している赤血球系前駆細胞の分化段階は症例により少し異なっていると考えられる。

赤血球系前駆細胞を障害するメカニズムとして、①ウイルスや薬剤による造血障害、②赤血球系前駆細胞に対する自己抗体あるいは不適合血球凝集素などの抗体による細胞傷害、③細胞傷害性リンパ球による赤血球系前駆細胞の障害、④遺伝子変異による赤血球系造血前駆細胞の増殖・分化異常、⑤抗エリスロポエチン（erythropoietin：EPO）抗体による内因性EPOの機能不全などが考えられる（図1）。ヒトパルボウイルスB19は赤血球P抗原を細胞内エンタリーとして使用し、赤血球系前駆細胞に直接障害を及ぼす。薬剤性赤芽球癆の原因として多くの薬剤が報告されているが（表2）、造血前駆細胞に対する直接障害かどうかは明らかではない。

3. 赤芽球癆の臨床症状

赤芽球癆と診断された時点で既に高度の貧血を呈することが多い。自覚症状は貧血に伴う全身倦怠感、動悸、めまいなどであり、特発性慢性赤芽球癆では顔面蒼白や貧血に伴う徴候以外には身体所見に乏しい。続発性赤芽球癆では基礎疾患に伴う身体所見を呈しうる。赤血球輸血依存性の患者では輸血後鉄過剰症による皮膚の色素沈着を認めることがある。

4. 赤芽球癆の診断

特発性造血障害に関する調査研究班（小峰班・小澤班）により赤芽球癆の診断基準が作成されている³⁾（表3）。この診断基準の骨子は、末梢血液学的検査および骨髄の形態学的評価に基づく赤芽球癆の診断、および赤芽球癆の病因診断における病歴聴取の重要性の強調、クローン性T細胞増加の有無に関する検査および胸腺腫やリンパ系腫瘍の有無を知るための画像検査などから成る。

具体的には、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される。網赤血球は通常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。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重要であり、もし被疑薬があれば中止ないしは他剤へ変更し、約1カ月間経過観察する³⁾。薬剤や感染症による赤芽球癆は、通常約3週間以内に貧血の改善がみられるが、抗EPO抗体による赤芽球癆の自然寛解は期待し難い。

ヒトパルボウイルスB19感染の初感染による急性赤芽球癆は、基礎疾患のない健常人の場合通常self-limitedであるが、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染症

トピックス

表 2. 赤芽球癆との関連性が報告されている薬剤および化学物質

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

（文献 1 を改変引用）

や臓器移植あるいは化学療法など後天的に免疫抑制状態におかれた患者において慢性化し、赤芽球癆が引き起こされることがある⁴⁾。ヒトパルボウイルスB19の持続感染による赤芽球癆はγグロブリン製剤による治療や背景にある免疫不全症の改善などによる治療効果が期待できるので、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 (deoxyribonucleic acid) 検査を行うべきである。

赤芽球癆の診断から約 1 カ月間の待機期間、支持療法の期間に、上述のヒトパルボウイルスB19のゲノムDNAの他に、画像検査による胸腺腫・リンパ節腫大・臓器腫大の有無、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、自己抗体、血清EPO濃度、固形腫瘍の有無などについて検索する。大顆粒球リンパ球(large granular lymphocyte : LGL) 白血病の一般的な診断基準においては末梢血において2,000/μl以上の顆粒リンパ球増加が6カ月以上持続することが診断の要件であるが、クローン性が証明できれば顆粒リンパ球数は2,000/μl未満でも良いとされている。CD4/CD8比1未満はLGL白血病的診断における簡便な指標であるが、T細胞抗原受容体のクロナリティ解析は必要である。LGL白血病における異型細胞は必ずしも大きなリンパ球とは限らず、アズール顆粒に乏しいものもあるので、形態学的診断のみに依拠しない方が良いと考えられる。

表 3. 特発性造血障害に関する調査研究班による赤芽球癆の診断基準

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カ月以内に貧血の改善がみられ、3カ月までに回復する。 (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。

(文献3を改変引用)

5. 赤芽球癆の治療

1) 初期の管理方針

末梢血液学的検査および骨髄検査により赤芽球癆の診断が得られたら、前述したように被疑薬は全て中止し、中止困難な薬剤は作用機序が異なる他の薬剤へ変更する。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行う。薬剤性や感染性の場合、通常1～3週間で自然軽快するが、抗EPO抗体による赤芽球癆の自然寛解は期待し難い。診断から1カ月経過しても貧血が自然軽快しない場合や、基礎疾患の治

療を行っても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³⁾。治療可能な後天性慢性赤芽球癆の基礎疾患として、パルボウイルスB19持続感染症と悪性リンパ腫がある。これらについては後述する。

2) 後天性慢性赤芽球癆に対する免疫抑制療法 (1) 寛解導入療法

後天性慢性赤芽球癆に対する免疫抑制薬として、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が使用されているが、どれが最も優れているかについて検証したランダム化比較試験は現在まで行われていない。慢性赤芽球癆に対する最適な治療を明らかにするた

トピックス

図2. 特発性赤芽球癆におけるシクロスポリン維持療法中止後の無再発生存

めに、特発性造血障害に関する調査研究班（小峰班・小澤班）は2004年と2006年に、後ろ向き全国調査を行い、ヒトパルボウイルスB19感染症によらない成人赤芽球癆185例を集積し、病型・病因別の標準的治療を提案した³⁾。

特発性赤芽球癆に対する初回寛解導入療法奏効率は、シクロスポリン74% (n=31)、副腎皮質ステロイド60% (n=20)、シクロスポリンと副腎皮質ステロイドの併用100% (n=4)であった²⁾。胸腺腫合併赤芽球癆に対するシクロスポリンの奏効率は95%であった⁴⁾。LGL白血病関連赤芽球癆14例における初回寛解導入療法奏効率は、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⁵⁾。したがって、現時点においては特発性赤芽球癆および胸腺腫合併赤芽球癆に対する第一選択薬は、禁忌がない限りシクロスポリンであると考えられる。LGL白血病関連赤芽球癆に対する寛解導入療法においては、シクロホスファミドにやや優位性があると思われるが、副腎皮質ステロイドおよびシクロスポリンも選択肢として考慮される。

(2) 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後天性慢性赤芽球癆に対する免疫抑制薬として有効な薬剤であるが、特発性赤芽球癆、胸腺腫合併赤芽球癆およびLGL白血病関連赤芽球癆の多くの患者において寛解維持療法が必要であることが明らかにされている^{2,4,5)}。特発性赤芽球癆に対するシクロスポリン維持療法を中止後の再発までの期間中央値は約3カ月である（図2）。寛解維持療法において何か最適な薬剤であるかは結論が出ていない。シクロホスファミドによる寛解維持療法の最大の懸念は、長期投与に伴う二次がんの発生および生殖器毒性である。また、副腎皮質ステロイドによる寛解維持効果は必ずしも良好ではなく、長期投与に伴う糖尿病、感染、骨粗鬆症による骨折リスクの増大などQOL (quality of life) に影響を与える有害事象が問題となる。シクロスポリンは腎障害や感染などに注意する必要があるが、寛解維持効果は強く、寛解維持療法に推奨される薬剤であると考えられる³⁾。

3) 続発性赤芽球癆の治療

(1) 胸腺腫

赤芽球癆に対する胸腺腫摘出術の奏効率は1970～1980年代に25～38%と報告されたが、最近のMayo Clinicからの報告によれば、胸腺腫摘出術単独の貧血改善効果は0%である⁶⁾。特発性造血障害調査研究班による調査結果によれば、胸腺腫合併赤芽球癆41例中16例は胸腺腫摘出後に赤芽球癆を発症していることが判明した。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を積極的に支持する根拠はないものと考えられる。一方、シクロスポリンに対する効果は非常に良好であり、反応例の95%は治療開始後2週間以内に輸血不要となる⁴⁾。

(2) LGL白血病

LGL白血病に対する標準的治療は現在まで確立されていないが、合併する赤芽球癆に対してシクロホスファミド、副腎皮質ステロイド、シクロスポリンなどによる免疫抑制薬が有効である。

副腎皮質ステロイド併用シクロホスファミドの奏効率は50～60%で、シクロスポリンも同等の効果を有する⁷⁾。シクロスポリン不応例にシクロホスファミドが有効な場合があり、また反対にシクロホスファミド不応例にシクロスポリンが有効な場合がある。

(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い。悪性リンパ腫の診断と赤芽球癆の発症との時間関係という観点からみると、2つのパターン、すなわち同時発症する例とリンパ腫が先行して赤芽球癆が続発する症例がある⁸⁾。悪性リンパ腫と赤芽球癆の同時発症例においては、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、赤芽球癆に対する寛解維持療法は不要になることが多い。悪性リンパ腫が先行し、化学療法開始後赤芽球癆を発症する症例のなかには、ヒトパルボウイルスB19の持続感染症によるものがある。したがって、化学療法後に発症した赤芽球癆をみた場合にはヒトパルボウイルスB19のDNA検査が必要である。

(4) 抗EPO抗体

抗EPO抗体が自然に発生することは極めて稀である。一方、1998～2004年にかけて欧州を中心に、慢性腎不全患者に対するEPO投与後に抗EPO抗体による赤芽球癆の発生が報告された。原因は特定のシリンジ製剤（Eprex[®]）とその投与ルート（皮下注射）にあることがほぼ明らかにされているが、現在でもその発生がゼロになったわけではなく、EPO皮下投与患者年間1万人あたり0.02～0.16人、EPO静脈内投与では0.02人と報告されている。抗EPO抗体の産生によって腎不全患者に赤芽球癆が発生した場合、自然寛解は稀であるが、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による免疫抑制療法により78%の奏効率が得られることが報告されている。

(5) ABO不適合造血幹細胞移植

ABO major不適合ドナーから造血幹細胞移植を受けた患者にみられる赤芽球癆は以前より報告されているが、標準的治療は確立されていない。通常self-limitedであるが、ときに遷延する。治療として血漿交換、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、リツキシマブなどが報告されているが、いずれも症例報告である。ABO不適合造血幹細胞移植後赤芽球癆に対する至適な治療を確立するために、特発性造血障害調査研究班により全国調査が行われており、その成果が期待される。

(6) 妊娠合併赤芽球癆

妊娠に伴う赤芽球癆は妊娠週数において特に好発時期はない。分娩後自然軽快することがほとんどであるため、赤血球輸血による支持療法が中心であり、免疫抑制療法が必要となることはないと考えられている。妊娠時赤芽球癆を発症した症例においては、赤芽球癆が回復した後も再度の妊娠によって赤芽球癆が再発し易い⁹⁾。妊娠合併赤芽球癆の正確な発生頻度は不明である。

(7) 持続性ヒトパルボウイルスB19感染症

HIV感染症、臓器移植あるいは化学療法に続発したヒトパルボウイルスB19の持続感染による赤芽球癆はγグロブリン製剤による治療や免疫不全の改善などによる治療が可能である¹⁰⁾。免疫不全を伴う患者において説明困難な貧血をみた場合には、本疾患を念頭において網赤血球数をチェックする必要がある。

4) 再発・難治症例に対する治療

再発例においてはシクロスポリンや副腎皮質ステロイドの減量速度や中止のタイミングが適正であったかどうかを検証する。寛解を維持するのに必要なシクロスポリンの血中濃度は明らかにされていない。2年以上にわたって寛解を維持している特発性赤芽球癆におけるシクロスポ

トピックス

リンの維持投与量は、初期投与量の約 40% であることが報告されている²⁾。前述のように、特発性、胸腺腫およびLGL白血病関連赤芽球癆に対する寛解維持療法を中止可能であることを支持する報告はみられない。再発例の多くはシクロスポリンに反応するが、シクロスポリンを使用できない場合には、副腎皮質ステロイドやシクロホスファミドで再寛解導入を試みる。

初回治療における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する。難治例に対して抗リンパ球グロブリン、抗CD20 抗体（リツキシマブ）、抗CD52 抗体（アレムツズマブ）の有効例が報告されているが、入院治療が必要であり、高価であるとともに保険適応外の薬剤であることに留意が必要である。輸血依存症例では鉄キレート療法を行って輸血後鉄過剰症による臓器障害の予防に努める。

6. 赤芽球癆の予後

特発性赤芽球癆およびLGL白血病関連赤芽球癆の予測 10 年生存率は、それぞれ 95%、86% である^{2,5)}。胸腺腫合併赤芽球癆の予測生存期間中央値は約 12 年である⁴⁾。後天性慢性赤芽球癆の死因の半数は感染症である。長期予後を改善するためには感染症に対する予防と治療が、特に免疫抑制療法中の患者では重要である。

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) Dessypris E, et al: Red cell aplasia. Greer JP, et al, eds. Wintrobe's Clinical Hematology, 12th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia and London, 2009, 1196-1211.
- 2) Sawada K, et al: Long-term outcome of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A. A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica* 92: 1021-1028, 2007.
- 3) 澤田賢一, 他: 赤芽球癆, 難治性貧血の診療ガイド. 難治性貧血の診療ガイド編集委員会編. 南江堂, 東京, 2010, 31-52.
- 4) Hirokawa M, et al: Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica* 93: 27-33, 2008.
- 5) Fujishima N, et al: 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.
- 6) Thompson CA, et al: Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience. *Br J Haematol* 135: 405-407, 2006.
- 7) Go RS, et al: Acquired pure red cell aplasia associated with lymphoproliferative disease of granular T lymphocytes. *Blood* 98: 483-485, 2001.
- 8) Hirokawa M, et al: 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) Choudry MA, et al: Pure red-cell aplasia secondary to pregnancy, characterization of a syndrome. *Ann Hematol* 86: 233-237, 2007.
- 10) Song K, et al: Pure red cell aplasia due to parvovirus following treatment with CHOP and rituximab for B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 119: 125-127, 2002.