

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

# 特発性造血障害疾患の 診療の参照ガイド

平成22年度改訂版

編集 小澤 敬也（研究代表者）

再生不良性貧血  
赤芽球癆  
不応性貧血（骨髄異形成症候群）  
発作性夜間ヘモグロビン尿症  
自己免疫性溶血性貧血  
骨髄線維症  
先天性骨髄不全症候群

平成23（2011）年3月



## 目 次

改訂版（平成22年度）序文（平成17～22年度 研究代表者 小澤 敬也）.....	1
初版（平成16年度）序文（平成11～16年度 主任研究者 小峰 光博）.....	2
再生不良性貧血.....	3
赤芽球癆.....	33
不応性貧血（骨髓異形成症候群）.....	57
発作性夜間ヘモグロビン尿症.....	99
自己免疫性溶血性貧血.....	141
骨髓線維症.....	177
先天性骨髓不全症候群.....	203
Fanconi貧血.....	209
先天性角化不全症.....	225
Diamond-Blackman貧血.....	237
Congenital dyserythropoietic anemia.....	251
遺伝性鉄芽球性貧血.....	261



## 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」班では、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)・不応性貧血(骨髄異形成症候群)・骨髄線維症の4疾患を対象とした全国規模の調査研究が、疫学・病因・病態・診断・治療・予後などの幅広い観点から長年に亘って実施され、大きな研究成果を上げてきている。平成16年度には、研究対象疾患の「診療の参照ガイド」が前班長の小峰光博先生によってまとめられた。この「診療の参照ガイド」は、当該疾患に関する国内外の研究の成果を基礎から臨床までカバーして詳細にまとめた報告書であり、内容的に従来の教科書や参考書のレベルを大きく超えたものとなっている。まさに研究班の総力を挙げて取り組んだ報告書であり、難治性の対象疾患患者の診療を行う上で、常に傍らに置いて参考にすべき「診療の参照ガイド」として我が国の血液内科医に広く利用されている。

この「診療の参照ガイド」を研究の進歩に合わせて改訂していくことが、特発性造血障害調査研究班の果たすべき任務の一つであり、平成19年度には部分改訂を行った。しかし、ここ数年の対象疾患に関する分子病態・診断法・分類法・新規治療法などの研究の進歩は著しく、「診療の参照ガイド」を全面改訂する必要が出てきた。そこで平成21年度から準備を始め、平成22年度は「診療の参照ガイド」改訂版作成を研究班の大きなテーマとして取り組んだ。各対象疾患の改訂版ワーキンググループのメンバーも一新して作業を行った。なお、平成16年度版(初版)では、小児科領域の疾患としてはFanconi貧血だけを扱っていたが、様々な関連疾患に関する研究班が難治性疾患克服研究事業の中に新たに設置されたことから、先天性骨髄不全症候群という括りで、Fanconi貧血の他に、先天性角化不全症、Diamond-Blackfan貧血、Congenital dyserythropoietic anemia、遺伝性鉄芽球性貧血も取り上げることになった。それぞれの研究班は特発性造血障害調査研究班と連携することが求められているが、「診療の参照ガイド」改訂版作成はその成果の一つといえることができる。

今回の全面改訂にあたっては、可能な範囲でグローバル・スタンダードに近づくことを意識し、また実際の診療現場で使いやすいものにすることを心がけた。なお、最新の情報をできる限り盛り込むように各ワーキンググループで熱心に検討されたが、日進月歩の領域ではその全てを網羅することは不可能に近い。次の改訂の際にアップデートをお願いすることとしたい。

いずれにせよ、この「診療の参照ガイド」では、確立された治療法だけでなく、臨床試験段階の新規治療法も紹介し、様々なエビデンスレベルのものが含まれている。「診療ガイドライン」とせず、「診療の参照ガイド」という名称に留めた理由については、初版の序文も是非参照されたい。

この特発性造血障害疾患の「診療の参照ガイド」改訂版がさらに一層広く活用され、また今後も改訂作業が定期的に続けられることを期待したい。最後に、改訂作業に精力的に取り組んでいただいた各ワーキンググループの先生方に心より感謝する次第である。

平成23年3月

特発性造血障害に関する調査研究班(平成17~22年度)  
研究代表者 小澤 敬也

## 序 文

### 研究対象疾患の「診療の参照ガイド」の作成と公表にあたって

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は、研究対象疾患である再生不良性貧血、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)、不応性貧血(骨髄異形成症候群)および骨髄線維症について、疫学、病因、病態発生、臨床病態、治療、予後など広範な側面について調査研究を重ねてきた。それらの多くは全国多数の施設の協力の下に進められ、病態管理と患者福祉の向上に資することを目標としている。対象疾患はいずれも頻度が低く、原因不明、治療法も未確立な上、難治性であり、患者・家族の負担も大きい。それらの診療にあたる医師・医療者の負担もまた同様に大きいといわざるを得ない。血液難病たる所以である。

特定疾患研究はすでに30年余の歴史を持ち、これまでも臨床医の参考になるよう研究成果の還元に努めてきたが、その意図が十分に果たせたか不安を払拭しきれないように思う。研究は基礎的と臨床的の両面から進められており、その進展は益々加速の度を強めている。

そこで、平成11～16年度の6年間に集積された臨床的な知見を含めて、現状における最新の知見を整理し、臨床の現場で診療にあたる医療者の方々に有益と思われる参照ガイドを取りまとめることとした。

この参照ガイドは当初、「診療ガイドライン」の形で、研究班の責任において公表することを想定した。しかし、対象4疾患については、とりわけエビデンスレベルの高いガイドラインとして提示するには多くの問題や疑問点が残されており、診断検査や治療法選択についても、まだ研究段階にいたり臨床試験として取り組まれていないものが少なくないことを認めざるを得ない。臨床の現場に広く制約なしに適用できる水準には達していない事項が多いことに鑑み、対象疾患を巡る現状をグローバルな視点から整理して、実地診療に際して参照していただきたいとの意味合いから、「参照ガイド」として提示することとした。

疾患毎にワーキンググループを編成し、約1年かけて、診断基準と重症度基準の見直しを行い、必要な改訂を加えるとともに、診療方針については班研究で得られた成績を軸に、我が国の実情に即したものにしよう心がけた。しかし、文献報告によらざるを得ない部分も含まれている。また、治療法においても、保険診療の枠を超えた内容が盛り込まれているが、敢えてそれらを記述から除外することはしていない点に留意していただきたい。

したがって、この参照ガイドは勧告や推奨といった制約力を持つものではなく、公的機関が是認したものでもない。研究班がその活動の成果を医療現場にフィードバックする方途のひとつとして採用したものであると御理解いただければ幸いである。

この内容は今後定期的に見直し必要な修正を行うべきものである。不適切な点や誤りなどお気づきの点をご指摘くださるよう各位にお願いしたい。

平成17年3月

特発性造血障害に関する調査研究班(平成11～16年度)

主任研究者 小峰 光博

# 再生不良性貧血

## 診療の参照ガイド（平成 22 年度改訂版）

### 再生不良性貧血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】

中尾 眞二 金沢大学大学院医薬保健研究域医学系細胞移植学

#### 【メンバー】

檀 和夫 日本医科大学血液内科  
小島 勢二 名古屋大学大学院医学研究科小児科  
大橋 春彦 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター  
臨床研究センター  
小原 明 東邦大学医療センター大森病院輸血部  
泉二登志子 東京女子医科大学血液内科  
臼杵 憲祐 NTT 東日本関東病院血液内科

#### 【協力者】

浦部 晶夫 日本経済新聞社保健センター  
松田 晃 埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科  
唐澤 正光 群馬大学医学部附属病院輸血部  
大屋敷一馬 東京医科大学内科学第 1 講座  
石川 隆之 神戸市立医療センター中央市民病院免疫血液内科  
澤田 賢一 秋田大学大学院医学系研究科  
血液・腎臓病・膠原病内科学分野  
寺村 正尚 東京女子医科大学血液内科

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  
研究代表者 小澤敬也

平成 23 年（2011 年） 3 月



## 目 次

1 . 疾患の特徴・定義.....	7
2 . 診断基準.....	7
3 . 病型分類.....	7
4 . 重症度分類.....	8
5 . 疫 学.....	9
6 . 病因・病態発生.....	9
1) 先天性.....	9
(1) Fanconi貧血.....	9
(2) Dyskeratosis congenita( DC ).....	9
2) 後天性.....	9
(1) 特発性.....	9
a . 幹細胞自身の異常.....	9
b . 免疫学的機序による造血の抑制.....	10
(2) 薬剤性再生不良性貧血.....	11
(3) 肝炎後再生不良性貧血.....	11
(4) PNHを伴うもの.....	12
7 . 症 候.....	12
1) 自覚症状.....	12
2) 他覚症状.....	12
8 . 検査所見.....	12
1) 末梢血.....	12
2) 骨髓穿刺および骨髓生検.....	13
3) 染色体分析.....	13
4) 血液生化学・血清検査所見.....	13
5) 胸腰椎のMRI.....	13
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 .....	14
9 . 鑑別診断.....	14
1) 低形成のRA .....	14
2) 骨髓不全型のPNH.....	15
3) 有毛細胞白血病.....	15
10 . 病 理.....	15
11 . 治 療.....	15
1) 支持療法.....	16
(1) 輸血.....	16
a . 赤血球輸血.....	16
b . 血小板輸血.....	16
c . 顆粒球輸血.....	16
(2) 造血因子.....	17
(3) 鉄キレート療法.....	17

---

2) 造血回復を目指した薬物療法.....	17
(1) 重症度が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).....	17
a . 血球減少が進行せず、血小板数が5万/ $\mu$ L以上で安定している患者.....	17
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/ $\mu$ L以下に 低下している患者.....	18
(2) 重症度がstage 3以上 (旧分類の中等症のうち輸血を必要とする例と重症例).....	19
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.....	19
a-1 . CsAを併用することの重要性.....	20
a-2 . 併用するプレドニゾロンの投与量.....	20
a-3 . G-CSFの併用.....	20
a-4 . 抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬の投与.....	21
b . 40歳未満でHLA一致同胞を有する患者.....	21
b-1 . 移植前処置.....	21
b-2 . 移植細胞ソース.....	22
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.....	23
d . 免疫抑制療法無効例に対する治療.....	23
d-1 . 二度目のATG療法.....	23
d-2 . 蛋白同化ステロイドの追加投与.....	23
d-3 . 非血縁ドナーからの骨髄移植.....	24
d-4 . その他の代替ドナーからの骨髄移植.....	24
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.....	25
12 . 予 後.....	25
1) ヘモクロマトーシス.....	25
2) 二次性のクローン性異常.....	25
13 . 今後に残された問題点と将来展望.....	26
1) 疫 学.....	26
2) 診 断.....	26
3) 治 療.....	26
参考文献.....	26

## 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。骨髄に芽球や細網線維の増加がみられないことも診断に必須の条件である。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「特異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月現在、同班によって提案されている改訂診断基準を表1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<sup>1)</sup>。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例はidiopathic cytopenia of undetermined significance（ICUS）に分類される傾向がある<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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。

表1. 再生不良性貧血の診断基準（平成22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 g/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、白血球、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。

## 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

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（特異性）
2.	二次性
	a. 薬剤
	b. 化学物質
	c. 放射線
	d. 妊娠
3.	特殊型
	a. 肝炎後再生不良性貧血
	b. 再生不良性貧血-PNH 症候群

の再生不良性貧血ではFanconi貧血を否定するために染色体脆弱性を必ず調べる必要がある<sup>4)</sup>。

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 表 3. 再生不良性貧血の原因となりうる薬剤<sup>3)</sup> 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<sup>5)</sup>。特殊なものとして肝炎後に発症する肝炎後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、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。一方、慢性型では、貧血が高度の割に症状が乏しく、好中球数は比較的保たれている。骨髄には部分的に造血葉が残存しているが、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）。

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 金製剤
抗リウマチ薬	ベニシラミン
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	クロロプロパミド
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<sup>3)</sup>

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. 重症度分類

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<sup>6)</sup>が用いられている。好中球数が200/ $\mu$ l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。

表 5 再生不良性貧血の重症度分類（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/ $\mu$ L 未満 好中球 1,000/ $\mu$ L 未満 血小板 50,000/ $\mu$ L 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/ $\mu$ L 未満 好中球 1,000/ $\mu$ L 未満 血小板 50,000/ $\mu$ L 未満
stage 4	重 症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ $\mu$ L 未満 好中球 500/ $\mu$ L 未満 血小板 20,000/ $\mu$ L 未満
stage 5	最重症	好中球 200/ $\mu$ L 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ $\mu$ L 未満 血小板 20,000/ $\mu$ L 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

わが国の患者数は約5000人と推定されている。1993年のアンケート調査では人口100万人あたりの年間粗罹患者率は21人であった<sup>7)</sup>。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。最近の調査によると、東南アジアにおける人口100万人あたりの年間新患者発生数が4～7人とされている<sup>8)</sup>。臨床調査個人票を用いた2006年の解析では、わが国の患者数は約11,000人で、年間新患者発生数は100万人あたり6人前後であった。女性が男性より約1.5倍多く、年齢別には20歳代と60～70歳代にピークがある。

これは欧米諸国の2～3倍の発生率である<sup>9,10)</sup>。日系アメリカ人における再生不良性貧血の発生率は同地域の白色人種の発生率と変わりはないことから、地域による発生率の差は遺伝的素因ではなく、環境の違いによるものと考えられている。

## 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、DNA 2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13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)。最近、*FANCD2*が、DNAに障害が生じた際に、乳がん抑制遺伝子であるBRCA 1と共局在することが示された<sup>11)</sup>。これは、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も、テロメラーゼRNA 遺伝子の異常が認められる<sup>12,13)</sup>。

### 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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>、ほとんどの例でドナー由来の造血が回復する。このため、現在では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と考えられている。

#### 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。

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<sup>16)</sup> や、のちにMDS・急性骨髄性白血病に移行する例<sup>17)</sup> がある。

MDSの中に、骨髄が低形成で再生不良性貧血と一見区別できないような血液および骨髄所見を呈する例がある<sup>17,18)</sup>。

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。

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）が検出される。

MDSは単一の異常造血幹細胞に由来するクローン性造血疾患と考えられている。しかし、ヒトアンドロジェンレセプター遺伝子の不活化の偏りを利用した精度の高い方法で末梢血顆粒球を検索すると、再生不良性貧血患者であっても約3割の患者でクロナリティが検出される<sup>19)</sup>。

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遺伝子異常が検出される<sup>12,13)</sup>。

#### 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。

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<sup>20)</sup>。

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<sup>21-23)</sup>。

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<sup>24)</sup>。

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。

再生不良性貧血ではHLA-DRB1\*1501の頻度が高く<sup>25)</sup>、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<sup>26)</sup>。

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<sup>27)</sup>。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そのものが、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。

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ジルイノシトール(GPI)アンカー膜蛋白欠失血球(PNHタイプ血球)がしばしば検出される<sup>28)</sup>。

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タイプ血球が検出される<sup>29)</sup>。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<sup>30,31)</sup>。再生不良性貧血患者においてPNHタイプ血球の増加がしばしばみられるのは、PNH型の造血幹細胞の増殖能力が正常形質の造血幹細胞に比べて高いためではなく、GPIアンカー型の膜蛋白を欠失しているPNHタイプの造血幹細胞が免疫学的な攻撃を受けにくいいためと考えられている<sup>32-34)</sup>。

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<sup>35,36</sup>。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。

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<sup>37</sup>、diazepam-binding protein-related sequence (DRS)-1<sup>38</sup>、モエシン<sup>39</sup>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。

再生不良性貧血患者の末梢血中には、6番短腕のuniparental disomy (6pUPD)によって特定のHLAクラスIIアレルの欠失した白血球が検出される例がある。

これは元々骨髄中に存在していた6pUPDクローンが細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTL) の攻撃を免れて増殖した結果と考えられる (未発表データ)。

以上の所見から、ウイルス感染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、抗菌薬、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トサ投与後に発症する再生不良性貧血が「ペントサによる再生不良性貧血」として報告されているが<sup>40,41</sup>、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ト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) 肝炎後再生不良性貧血

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<sup>42</sup>。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後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<sup>43</sup>。日本の小児グループの報告でも同様の傾向が示されている<sup>44</sup>。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が、治療後に8番染色

体のトリソミーが出現した例も報告されている<sup>45)</sup>。

#### (4) PNHを伴うもの

これには、再生不良性貧血の経過中にPNHに移行する例と、再生不良性貧血の発病時からPNHの臨床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。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、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<sup>46)</sup>) 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。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/ $\mu$ L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關与する遺伝子としてHMGA2が同定されている<sup>47)</sup>。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<sup>48)</sup>。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。

## 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。網赤血球数は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ことが特徴である。未成熟血小板割合は例外なく低下している。貧血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。赤血球には慢性型では大小不同をみることがあるが特異的な形態異常はない。白血球の減少は顆粒球減少が主体である。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。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)を除外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。

## 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<sup>16)</sup>。頻度の高い染色体異常は8トリソミー<sup>49)</sup>、7モノソミー<sup>50)</sup>、13q-<sup>51)</sup>、6番染色体の異常<sup>52)</sup>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<sup>50)</sup>。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<sup>51,52)</sup>。

## 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<sup>53)</sup>。

- 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タイプ) 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CD59抗体を用いた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タイプ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タイプ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タイプ血球を検出できる可能性がある<sup>54)</sup>。

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<sup>29)</sup>、クローン性造血を示す頻度が低い<sup>19)</sup>。

## 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問題となるのは、MDS (2008年分類) の中でも芽球の割合が少ないrefractory cytopenia with unilineage dysplasia (RCUD)、refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)、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。

### 1) RCUD、RCMDおよびICUS

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 < 10 g/dL、好中球 < 1,500/μL、血小板 < 10万/μL、国際的にはHb < 10 g/dL、好中球 < 1,500/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RCUD、RCMD、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、RCUD、RCMD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。ただし、巨核球が低形成のRCMDであっても、好中球に著しい脱顆粒や10%を超えるpseudo-Pelger核異常がみられる場合や、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<sup>55)</sup>。

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タイプ血球、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

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 <sub>12</sub> 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

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。

## 2) 骨髄不全型のPNH

再生不良性貧血患者の多くの例でPNHタイプ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。中でも古典的(あるいは溶血症)PNHは、何らかの二次性の遺伝子異常のためにPNHタイプの造血幹細胞が異常に増殖した結果、溶血所見が前面に出た状態と考えられる<sup>47)</sup>。PNHに対しては溶血に対する治療や鉄の補充など、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/ $\mu$ L)、LDHの著増(>600 ng/mL)、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と診断すべきである。

## 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、再生不良性貧血と診断されたまま、発症後長期間治療を受けている例もある<sup>56)</sup>。骨髄生検で細網繊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<sup>+</sup>、CD11c<sup>+</sup>、CD25<sup>+</sup>、CD103<sup>+</sup>、CD5<sup>-</sup>の細胞がないかどうかを確認する必要がある。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<sup>1)</sup>。

## 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(表7)。

表7. AHRQ ( Agency for Healthcare Research and Quality ) のEvidence Levelの定義

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

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/ $\mu$ L 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/ $\mu$ L 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/ $\mu$ L 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/ $\mu$ L 未満の場合にその変動を評価する上で参考になる【 1】。

血小板数が 5 千/ $\mu$ L 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ため、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/ $\mu$ L 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<sup>57)</sup>。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りますが、最重症患者が重症感染症を起こし、適切な抗菌剤・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<sup>58)</sup>。好中球が 0/ $\mu$ L 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【 2】。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/ $\mu$ l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<sup>59</sup>。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<sup>60,61</sup>。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<sup>45</sup>。

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<sup>62</sup>。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<sup>63</sup>。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10~30 mg/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<sup>64</sup>。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<sup>65</sup>。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<sup>66</sup>。

### 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 免疫抑制療法, 蛋白同化ステロイド療法, 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<sup>1</sup>。

##### a. 血球減少が進行せず、血小板数が5万/ $\mu$ l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除かれない限り、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。最近の名古屋大学小児科からの報告でも、無治療で経過を観察した小児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かったとされている<sup>67</sup>。

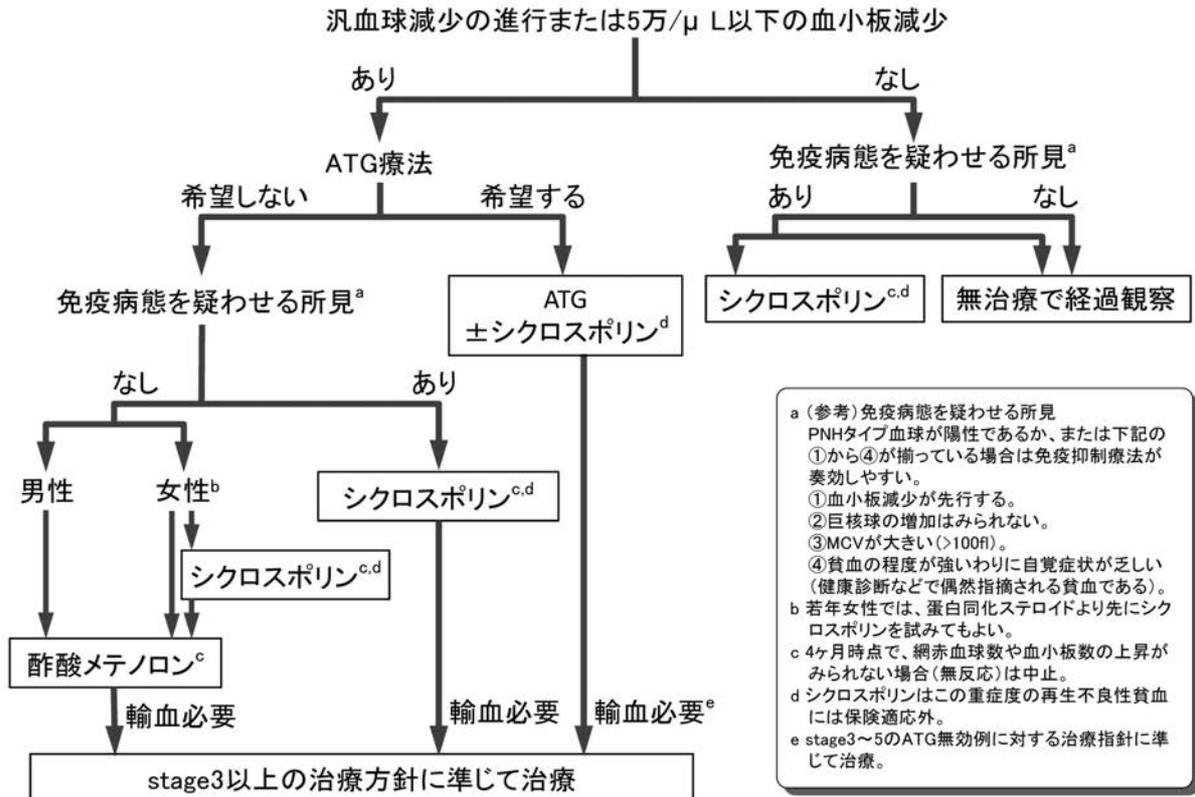


図1. 再生不良性貧血のstage1及び2(軽症～中等症)に対する治療指針

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24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、骨髓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【 10】。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/日を投与する【 10】。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下が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<sup>68)</sup>。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【 10】。末梢血中にPNHタイプ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(未発表データ)【 10】。

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。個人差はあるが成人患者では通常4～5 mg/kgでこの濃度に到達する。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ため、できる限り内服2時間後の血中濃度(C2)



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ンまたはプレドニゾン 1 ~ 2 mg/kg/日を併用し、以後漸減する。CsA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となるように投与量を調整する。この治療によって約 7 割が輸血不要となり、8 割に長期生存が期待できる。

ウサギanti-T lymphocyte globulin (ATG、ゼットプリン)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、ゼットプリンの寛解導入率はウマATGより劣っていた<sup>71)</sup>【 b】。一方、スペインで行われた後方視的検討では、ウマATGとサイモグロブリンの治療効果は同等であった(第51回アメリカ血液学会)。したがって再生不良性貧血に対する初回治療としては基本的にサイモグロブリンを用いることが勧められる。

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<sup>72)</sup>。このため免疫抑制療法が優先される【 〃】。

#### 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<sup>73)</sup>【 b】。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、stage 3 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 5 mg/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、できるだけC2を測定し、これが600 ng/mL以上となっていることを確認する【 〃】。腎障害を来さない投与量でC2 < 600 ng/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<sup>74)</sup>。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【 〃】。

#### 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<sup>75)</sup>【 b】。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ン経口 1 mg/kgをday 6 ~ day14、0.5 mg/kgをday15 ~ day21、0.2 mg/kgをday22 ~ day28のように投与する【 〃】。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<sup>23)</sup>。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<sup>63)</sup>。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. 抗菌剤・抗真菌剤・抗ウイルス剤の投与

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、带状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス（CMV）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である<sup>76)</sup>。また、EBウイルス（EBV）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）を発症することは稀とされている<sup>76)</sup>。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EBV-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86%～100%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【 Ⅰ】。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。

#### 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（50 mg/kg/日を4日間）単独、またはウサギATG（サイモグロブリン3.75 mg/kgを3日間）、ウサギALG（ゼットプリン、30 mg/kgを3日間または4日間）との併用が用いられている<sup>77)</sup>。最近のガイドラインでも、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+サイモグロブリン11.25 mg/kgが標準的とされている<sup>1)</sup>。ただし、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る。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。日本ではゼットプリンの移植前処置としての使用は保険適応がない。最近のEBMTの報告により、30歳以上の患者においては従来のCY+ATGよりも、フルダラピン（Flu 30 mg/m<sup>2</sup> × 4日）+CY（300 mg/m<sup>2</sup> × 4日）+ATG（3.75 mg/kg × 2日）の方が、長期生存率が高いことが示された<sup>78)</sup>。一方、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750 mg/m<sup>2</sup> × 4日（計3 g/m<sup>2</sup>）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100 mg/kg と150 mg/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)。したがって、我が国の成人においても、Fluとの併用する場合は、50 mg/kg × 2日(計100 mg/kg、約3.6 g/m<sup>2</sup>)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+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かか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。

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のはアブジョン社のウマ ATG(ATGAM)である。シアトルグループは、このATG 30 mg/kgを3日間(計90 mg/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<sup>79)</sup>。ただし、最近の国際骨髄移植登録による多数症例の解析では、CY 200 mg/kgにATGを併用することの有用性は確認されていない<sup>80)</sup>。

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)<sup>81)</sup>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いる。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<sup>82)</sup>。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 200 mg/kg+サイモグロブリン 2.5~5.0 mg/kg、輸血回数が多い例に対してはこれにTBI 2 Gyを追加、30歳以上の患者に対してはFlu 30 mg/m<sup>2</sup> × 4 + CY 50 mg/kg × 2 + サイモグロブリン 2.5~5.0 mg/kgが推奨される【 Ⅰ】。

## b-2. 移植細胞ソース

末梢血幹細胞移植(PBSCT)には、処理血液量を増やすことによって十分な移植細胞数を確保できるというメリットがあるため、再生不良性貧血の移植においても末梢血幹細胞の使用頻度が増えつつある。しかし、最近の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、末梢血幹細胞移植を受けた患者では、骨髄移植を受けた患者に比べて慢性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<sup>83)</sup>。日本造血細胞移植学会に登録された106例の解析においても、PBSCTを受けた37例の生存率(74.5%)は、骨髄移植を受けた患者69例の生存率(90%)に比べて低い傾向がみられた。したがって、ドナーの骨髄採取が困難な場合、ドナーの体重が患者体重と比較して著しく軽い場合、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【 Ⅱ】。

### c . 初診時より好中球が $0/\mu\text{L}$ 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【 〇〇】。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【 〇〇】<sup>58)</sup>。非血縁者間移植はほとんどの場合間に合わないため、臍帯血か、HLAハプロタイプ半合致移植を選ぶことになる。

### d . 免疫抑制療法無効例に対する治療

ヨーロッパの検討では、初回のウマATG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<sup>84)</sup>またはサイモグロブリン<sup>85)</sup>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。

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<sup>86)</sup>。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、ゼットプ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プ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【 〇〇】。

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、こ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10 mg~20 mg/日を併用する【 〇〇】。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 200~300 mg/日を投与する。

#### d-1 . 二度目のATG療法

ヨーロッパでは初回のATG後3ヶ月の時点で無効の場合に、二度目のATG投与が推奨されている。実際には3ヶ月以降に改善する例がかなりあるので、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【 〇〇】。ウマATGが使用できなくなった現在、ヨーロッパではサイモグロブリンによる初回治療無効例に対して同じサイモグロブリンの再投与が行われている。これまでのウマATG無効例に対する場合と比べて効果に遜色はないとされている【 〇〇】。ただし、再投与は原則禁忌(ゼットプリンでは禁忌)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。

#### 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10~20 mg/日を併用することが勧められる【 10】。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300 mg/日分3を投与する【 11】。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<sup>87)</sup>。

#### 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<sup>88)</sup>。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【 12】。

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【 13】。

移植前処置は標準的なものは存在しない。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CY 200 mg/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<sup>89)90)</sup>。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2 Gy<sup>89)</sup>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が推奨されている。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ため、至適照射線量については今後さらに検討する必要がある。

最近では治療関連毒性を減らすためにFlu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(120 mg/m<sup>2</sup>)+CY(1200 mg/m<sup>2</sup>)+サイモグロブリン(7.5 mg/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<sup>88)</sup>。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、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 200 mg/kg+サイモグロブリン2.5~5.0 mg/kg+TBI 2 Gyが勧められる【 14】。しかし、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 30 mg/m<sup>2</sup> × 4 + CY 50 mg/kg × 2 + サイモグロブリン2.5~5.0 mg/kg+TBI 2 Gyレジメンが勧められる【 15】。

#### d-4. その他の代替ドナーからの骨髄移植

骨髄バンク内にHLA一致ドナーが見出せない患者に対して、小児領域では血清学的HLA 1座不一致非血縁ドナーが試みられ、好成績が得られている(未発表データ)。日本臍帯血バンクネットワークを介した31例の

再生不良性貧血に対する臍帯血移植では2年総生存率は41.1%であった。単変量解析において、ATGを使用しないことと、TBI+FLU+CYの移植前処置の使用が生存率に好影響を及ぼす有意な因子であった<sup>91)</sup>。

#### 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<sup>92)</sup>。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プリンを投与された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プリンの有効率は40%(6/15)であった。ゼットプ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【 Ⅱ】。

## 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 $0/\mu\text{L}$ 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り糖尿病・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。デフェラシロクスが使用可能になったこと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<sup>65)</sup>。

### 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<sup>17)18)</sup>。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<sup>21)</sup>。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ヶ月(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<sup>23)</sup>。

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<sup>93)</sup>。

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<sup>50)</sup>。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場合には速やかに同種造血幹細胞移植を行う必要がある。

### 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、臨床調査個人票と（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

サイモグロブリンの至適用量を決定する

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。

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。

初回ATG不応例に対するATG再投与の有効性を明らかにする。

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。

Flu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。

### 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 2009; 147: 43-70.
- 2) Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface. Leuk Res 2007; 31: 1461-8.
- 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: 705-7.
- 4) Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. Blood 1989; 73: 391-6.

- 5 ) Marsh JC ,Ball SE ,Darbyshire P ,et al .Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia .  
Br J Haematol 2003 ; 123 : 782-801 .
- 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 1976 ; 48 : 63-70 .
- 7 ) 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 .
- 8 ) 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 1997 ; 87 :  
1551-4 .
- 9 ) Heimpel H . Epidemiology and aetiology of aplastic anemia . Cambridge : Cambridge University Press ; 2000 .
- 10 ) Montane E , Ibanez L , Vidal X , et al . Epidemiology of aplastic anemia : a prospective multicenter study .  
Haematologica 2008 ; 93 : 518-23 .
- 11 ) Garcia-Higuera I , Taniguchi T , Ganesan S , et al . Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA 1 in  
a common pathway . Mol Cell 2001 ; 7 : 249-62 .
- 12 ) Yamaguchi H , Baerlocher GM , Lansdorp PM , et al . Mutations of the human telomerase RNA gene ( TERC )  
in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome . Blood 2003 ; 102 : 916-8 .
- 13 ) Calado RT . Telomeres and marrow failure . Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009 : 338-43 .
- 14 ) Young NS ,Calado RT ,Scheinberg P . Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia .  
Blood 2006 ; 108 : 2509-19 .
- 15 ) 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 2002 ; 30 : 937-42 .
- 16 ) Appelbaum FR , Barrall J , Storb R , et al . Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical  
aplastic anemia . Exp Hematol 1987 ; 15 : 1134-9 .
- 17 ) 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 1989 ; 73 : 121-6 .
- 18 ) Socie G , Rosenfeld S , Frickhofen N , et al . Late clonal diseases of treated aplastic anemia . Semin Hematol  
2000 ; 37 : 91-101 .
- 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 2003 ; 102 : 1211-6 .
- 20 ) 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 1997 ; 126 : 116-22 .
- 21 ) 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 2000 ; 96 : 2049-54 .
- 22 ) Rosenfeld S ,Follmann D ,Nunez O ,et al . Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia:  
association between hematologic response and long-term outcome . Jama 2003 ; 289 : 1130-5 .
- 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 2007 ; 110 : 1756-61 .
- 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 1992 ; 79 : 2532-5 .
- 25 ) Nimer SD , Ireland P , Meshkinpour A , et al . An increased HLA DR 2 frequency is seen in aplastic anemia patients . Blood 1994 ; 84 : 923-7 .
- 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 1994 ; 84 : 4257-61 .
- 27 ) Sugimori C , Yamazaki H , Feng X , et al . Roles of DRB 1 \*1501 and DRB 1 \*1502 in the pathogenesis of aplastic anemia . Exp Hematol 2007 ; 35 : 13-20 .
- 28 ) Griscelli-Bennaceur A , Gluckman E , Scrobohaci ML , et al . Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : search for a pathogenetic link . Blood 1995 ; 85 : 1354-63 .
- 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 2006 ; 107 : 1308-14 .
- 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 1999 ; 96 : 5209-14 .
- 31 ) Hu R , Mukhina GL , Piantadosi S , et al . PIGA mutations in normal hematopoiesis . Blood 2005 ; 105 : 3848-54 .
- 32 ) Young NS . The problem of clonality in aplastic anemia : Dr Dameshek's riddle , restated . Blood 1992 ; 79 : 1385-92 .
- 33 ) Murakami Y , Kosaka H , Maeda Y , et al . Inefficient response of T lymphocytes to glycosylphosphatidylinositol anchor-negative cells : implications for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria . Blood 2002 ; 100 : 4116-22 .
- 34 ) Hanaoka N , Kawaguchi T , Horikawa K , et al . Immunoselection by natural killer cells of PIGA mutant cells missing stress-inducible ULBP . Blood 2006 ; 107 : 1184-91 .
- 35 ) 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 1999 ; 93 : 3008-16 .
- 36 ) 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 2004 ; 364 : 355-64 .
- 37 ) Hirano N , Butler MO , Von Bergwelt-Baildon MS , et al . Autoantibodies frequently detected in patients with aplastic anemia . Blood 2003 ; 102 : 4567-75 .
- 38 ) 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 2004 ; 104 : 2425-31 .
- 39 ) 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 2007 ; 109 : 2514-20 .
- 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* 1998 ; 68 : 445-8 .
- 41 ) Wiesen A , Wiesen J , Limaye S , et al . Mesalazine-induced aplastic anemia . *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 1063 .
- 42 ) Brown KE , Tisdale J , Barrett AJ , et al . Hepatitis-associated aplastic anemia . *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1059-64 .
- 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 : 890-5 .
- 44 ) Osugi Y , Yagasaki H , Sako M , et al . Antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of 44 children with hepatitis associated aplastic anemia . *Haematologica* 2007 ; 92 : 1687-90 .
- 45 ) 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* 2002 ; 116 : 151-4 .
- 46 ) Parker C , Omine M , Richards S , et al . Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria . *Blood* 2005 ; 106 : 3699-709 .
- 47 ) 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* 2006 ; 108 : 4232-6 .
- 48 ) 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* 2009 ; 147 : 102-12 .
- 49 ) Maciejewski JP , Risitano A , Sloand EM , et al . Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia . *Blood* 2002 ; 99 : 3129-35 .
- 50 ) 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* 2002 ; 100 : 786-90 .
- 51 ) 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 : 747-50 .
- 52 ) Geary CG , Harrison CJ , Philpott NJ , et al . Abnormal cytogenetic clones in patients with aplastic anaemia : response to immunosuppressive therapy . *Br J Haematol* 1999 ; 104 : 271-4 .
- 53 ) 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 .
- 54 ) Borowitz MJ , Craig FE , Digioseppe JA , et al . Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry . *Cytometry B Clin Cytom* 2010 ; 78 : 211-30 .
- 55 ) 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 .
- 56 ) Sugimori C , Kaito K , Nakao S . Persistent remission after immunosuppressive therapy of hairy cell leukemia mimicking aplastic anemia : two case reports . *Int J Hematol* 2003 ; 77 : 391-4 .
- 57 ) 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 2000 ; 95 : 3302-9 .
- 58 ) Ohsaka A , Kikuta A , Ohto H , et al . Guidelines for safety management of granulocyte transfusion in Japan .  
Int J Hematol ; 91 : 201-8 .
- 59 ) Kojima S , Matsuyama T . Stimulation of granulopoiesis by high-dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children with aplastic anemia and very severe neutropenia . Blood 1994 ; 83 : 1474-8 .
- 60 ) 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 1992 ; 48 : 41-8 .
- 61 ) 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 1994 ; 12 : 604-15 .
- 62 ) 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 2001 ; 357 : 43-4 .
- 63 ) 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 2009 ; 94 : 712-9 .
- 64 ) 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 2003 ; 361 : 1597-602 .
- 65 ) 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 : 2448-54 .
- 66 ) 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 : 611-4 .
- 67 ) Nishio N , Yagasaki H , Takahashi Y , et al . Natural history of transfusion-independent non-severe aplastic anemia in children . Int J Hematol 2009 ; 89 : 409-13 .
- 68 ) 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 2007 ; 85 : 186-90 .
- 69 ) 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 1981 ; 71 : 543-51 .
- 70 ) Frickhofen N , Kaltwasser JP , Schrezenmeier H , et al . Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine . The German Aplastic Anemia Study Group . N Engl J Med 1991 ; 324 : 1297-304 .
- 71 ) Maschan MA , Novichkova G , Baidildine DD , et al . Horse ATG ( ATGAM ) versus rabbit ATG ( Fresenius ) for treatment of aplastic anemia in children : result of prospective double-blind randomized single-centre trial . Bone Marrow Transplant 2004 ; 33 ( suppl 1 ) : S27 .
- 72 ) 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 2010 ;

16 : 1411-8 .

- 73) 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* 2003 ; 101 : 1236-42 .
- 74) 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* 2008 ; 140 : 197-205 .
- 75) 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* 1993 ; 84 : 731-5 .
- 76) 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* 2007 ; 109 : 3219-24 .
- 77) 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* 2002 ; 81 : 627-31 .
- 78) 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* 2009 ; 94 : 1312-5 .
- 79) Storb R , Blume KG , O'Donnell MR , et al . Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations : the experience in four centers . *Biol Blood Marrow Transplant* 2001 ; 7 : 39-44 .
- 80) Champlin RE , Perez WS , Passweg JR , et al . Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia : a randomized controlled study of conditioning regimens . *Blood* 2007 ; 109 : 4582-5 .
- 81) 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* 1983 ; 62 : 622-6 .
- 82) Deeg HJ , Socie G , Schoch G , et al . Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia : a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients . *Blood* 1996 ; 87 : 386-92 .
- 83) 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* 2007 ; 110 : 1397-400 .
- 84) Tichelli A , Passweg J , Nissen C , et al . Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia . *Br J Haematol* 1998 ; 100 : 393-400 .
- 85) 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* 1999 ; 107 : 330-4 .
- 86) 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* 2008 ; 111 : 1054-9 .
- 87) Chuhjo T , Yamazaki H , Omine M , et al . Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive

therapy . Am J Hematol 2008 ; 83 : 387-9 .

- 88 ) 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 : 976-82 .
- 89 ) 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 2001 ; 7 : 208-15 .
- 90 ) 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 2002 ; 100 : 799-803 .
- 91 ) Yoshimi A , Kojima S , Taniguchi S , et al . Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia . Biol Blood Marrow Transplant 2008 ; 14 : 1057-63 .
- 92 ) 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 2000 ; 37 : 69-80 .
- 93 ) 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 2010 ; 304 : 1358-64 .

# 赤芽球癆

## 診療の参照ガイド（平成 22 年度改訂版）

赤芽球癆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】

澤田 賢一 秋田大学大学院医学系研究科  
血液・腎臓病・膠原病内科学分野

### 【メンバー】

高後 裕 旭川医科大学内科学講座  
消化器・血液腫瘍制御内科学分野  
小松 則夫 順天堂大学医学部内科学血液学講座  
石田 陽治 岩手医科大学内科学講座血液・腫瘍内科  
廣川 誠 秋田大学医学部附属病院腫瘍センター

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  
研究代表者 小澤敬也

平成 23 年（2011 年）3 月



---

1 . 緒言.....	37
2 . 定義（疾患概念）.....	38
3 . 診断基準.....	38
4 . 重症度分類.....	39
5 . 疫学的事項.....	39
6 . 病因と病態.....	39
7 . 臨床症状.....	42
8 . 診断の手順.....	42
9 . 治療法とその選択基準・第一選択となる治療法.....	44
1) 急性PRCAの治療.....	44
2) 慢性PRCAの治療.....	44
(1) 初期治療.....	44
(2) 免疫抑制薬による寛解導入療法.....	45
(3) 免疫抑制療法の実際.....	46
(4) 寛解維持療法.....	46
3) 続発性PRCAの治療.....	48
(1) 胸腺腫.....	48
(2) 大顆粒リンパ球白血病.....	48
(3) 悪性リンパ腫.....	48
(4) 自己免疫疾患.....	49
(5) 抗エリスロポエチン抗体.....	49
10 . 難治性・再発例への対応.....	49
11 . 治療管理に係わる事項について.....	49
12 . 予後.....	50
13 . 今度に残された問題点と将来展望.....	50
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.....	50
参考文献.....	51



## 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<sup>1,2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。

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<sup>5)</sup>。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<sup>4,6,7,8)</sup>。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(表1)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。

表 1 . 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がよくデザインされた準実験的研究によるエビデンス
Level III	よくデザインされた非実験的記述的研究(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髓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

表 2 . 赤芽球癆の診断基準 ( 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) 骨髓赤芽球の著減
- 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) 骨髓穿刺、骨髓生検、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

表3. 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<sup>3)</sup>。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、赤芽球癆の年間罹患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<sup>4)</sup>（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<sup>1)</sup>。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4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

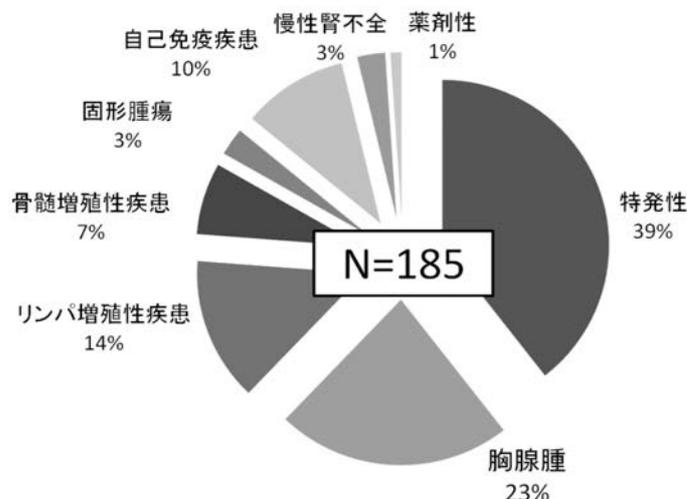


図1. 日本における後天性慢性赤芽球癆の病因

特発性造血障害調査研究班(小峰班・小澤班)による全国調査（文献4を改変）

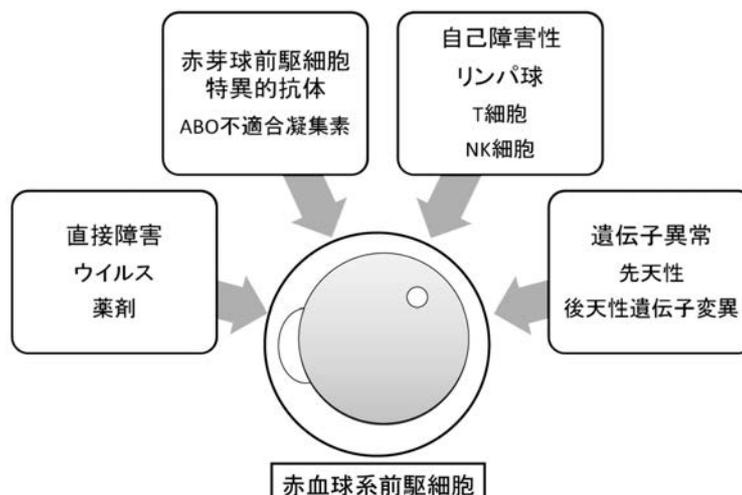


図2. 赤血球系前駆細胞を標的とする赤芽球癆のメカニズム

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<sup>9,10,11</sup>。成人でみられる赤芽球癆の大部分は後天性である。

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<sup>2</sup>。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<sup>12</sup>。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<sup>13</sup>。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<sup>14,15</sup>。

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<sup>16</sup>。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

表4 . 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 ヒトパルボウイルスB19感染症 ヒト免疫不全ウイルス感染症 HTLV- 1 感染症 伝染性単核球症 ウイルス肝炎 流行性耳下腺炎 サイトメガロウイルス感染症 マイコプラズマ肺炎 髄膜炎菌血症 ブドウ球菌血症 レシュマニア症
< 続発性 > 胸腺腫 リンパ系腫瘍 大顆粒リンパ球白血病 ( 顆粒リンパ球増多症 ) 慢性リンパ性白血病 悪性リンパ腫 多発性骨髄腫 原発性マクログロブリン血症 慢性骨髄性白血病 慢性特発性骨髄線維症 本態性血小板血症 骨髄異形成症候群 急性リンパ性白血病 固形腫瘍 胃癌 乳癌 胆道癌 肺扁平上皮癌 皮膚上皮類癌 甲状腺癌 腎細胞癌 原発巣不明腫 カボジ肉腫	慢性溶血性貧血 リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス 関節リウマチ 混合性結合組織病 シェーグレン症候群 薬剤・化学物質 ( 表 2 ) 妊娠 重症腎不全 重症栄養失調 その他 ABO不適合移植後 血管免疫芽球性リンパ節症 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 )

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 T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的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<sup>17,18</sup>。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<sup>19,20,21</sup>。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 型T細胞、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<sup>22,23</sup>。明らかな染色体異常を有するものを赤芽球癆

表 5 . PRCAの起因薬剤・原因物質

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

( 文献 1 を改変 )

と呼ぶべきかどうかは意見が分かると考えられるが、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<sup>1,2)</sup>。

## 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 4)<sup>1)</sup>。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5)<sup>5,24,25</sup>。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ピンなどがある<sup>26</sup>。

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<sup>27</sup>。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/ $\mu$ l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/ $\mu$ l未満でも良い<sup>17,28</sup>。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<sup>29</sup>、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<sup>30-34</sup>。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。

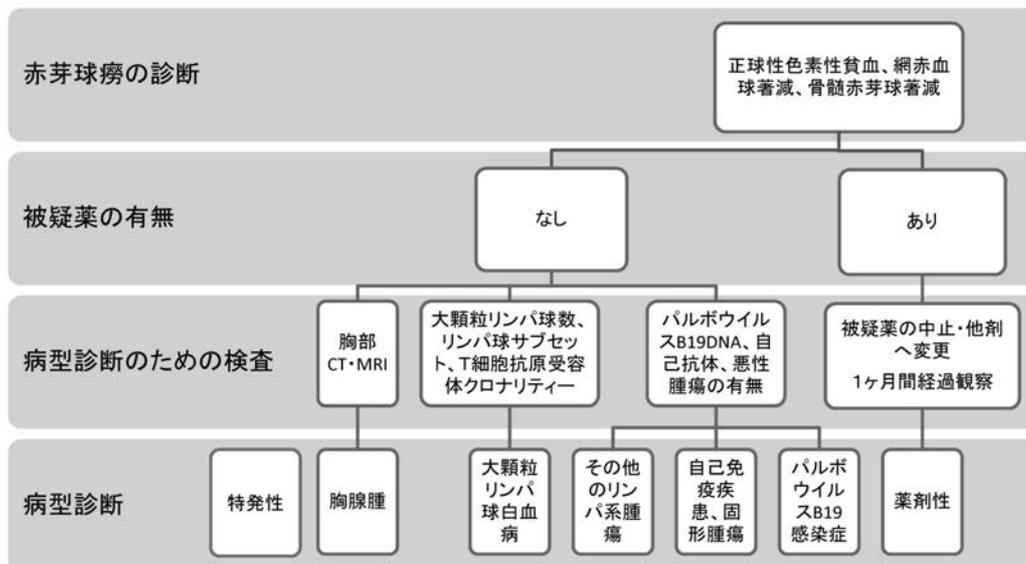


図3．後天性赤芽球癆の診断フローチャート

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<sup>1,11)</sup>。

特発性	・シクロスポリン
胸腺腫	・胸腺腫摘出術 ・シクロスポリン
大顆粒リンパ球白血病	・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
その他のリンパ系腫瘍(同時発症)	・化学療法
自己免疫疾患・固形腫瘍	・基礎疾患に対する治療
パルボウイルスB19感染症	・免疫不全の改善 ・γグロブリン
薬剤性	・原因薬剤の中止

図 4 . 後天性赤芽球癆の治療参照ガイド

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<sup>24,25)</sup>。治療可能な基礎疾患

表 6 . 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%

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<sup>33,35</sup>。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<sup>8</sup>。

## (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<sup>1,2,36,37</sup>。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6に示す。

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<sup>1,38-40</sup>。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7)。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<sup>2,36,41-44</sup>。

表7．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<sup>4</sup>。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<sup>6</sup>。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<sup>7</sup>。

### (3) 免疫抑制療法の実際

#### 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<sup>2)</sup>。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<sup>1,4)</sup>。それゆえ、12週を超える投与は推奨されない<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。再発は薬剤中止後のみならず、薬剤減量中にも起こる<sup>1,4)</sup>。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。

#### 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5~6 mg/kg/日を用いる。軽度の腎機能障害や高齢者の場合は4~5 mg/kg/日の減量投与を考慮する。トラフ値は150~250 ng/mlを目安に調節する<sup>24)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup>。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】。

#### 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<sup>1)</sup>。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<sup>43)</sup>。シクロホスファミドは初期投与量として50 mg/日から経口投与する<sup>24)</sup>。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150 mg/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/ $\mu$ Lまたは血小板数<10万/ $\mu$ L)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<sup>2)</sup>【Ⅲ】。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、ついでシクロホスファミドの減量中止を行なうとされる<sup>1,2,36)</sup>。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<sup>45)</sup>【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<sup>4,6,7)</sup>。

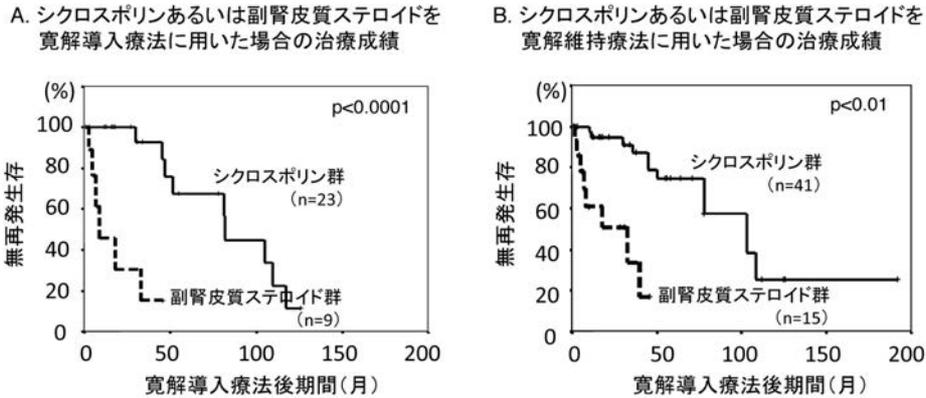


図5．特発性赤芽球癆に対する免疫抑制療法

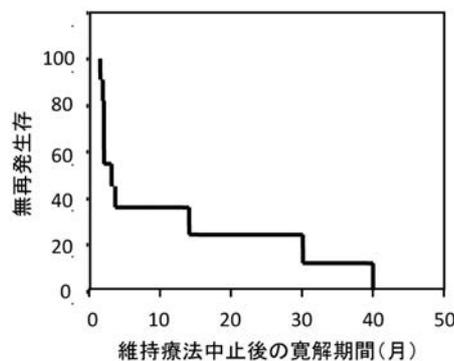


図6．特発性慢性赤芽球癆におけるシクロスポリン維持療法中止後の再発  
維持療法中止後の寛解期間 $10 \pm 14$ ヶ月(1.5~40ヶ月)。再発までの期間中央値3ヶ月。

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関連しており、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)<sup>4)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

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<sup>4,6)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sup>46,47)</sup>、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<sup>48)</sup>。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<sup>7)</sup>。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<sup>37)</sup>。

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<sup>7)</sup>。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<sup>49-51)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>52)</sup>。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、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<sup>53-55)</sup>。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

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<sup>®</sup>）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<sup>®</sup>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<sup>56</sup>）。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、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。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。免疫抑制療法とともにEPO製剤の再投与が必要である。約半数の患者で有効であるが、抗EPO抗体価の上昇をきたす場合もあり治療に難渋することが多い。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<sup>57</sup>）。一方、合成EPO受容体リガンドであるHematide<sup>®</sup>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る<sup>58</sup>）。

### 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<sup>4</sup>）。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フォ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<sup>59</sup>）。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<sup>38-40, 60</sup>）。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<sup>61)</sup>。

## 12. 予後

特発性赤芽球癆の予測10年生存率は95%であった<sup>4)</sup>。62例中6例が死亡しており、死因は感染症3例、膜性腎症による腎不全1例、B型肝炎ウイルスによる肝硬変症1例、胃がん1例であった。胸腺腫合併赤芽球癆の予測生存期間中央値は約12年であった<sup>6)</sup>。41例中7例が死亡しており、死因は感染症4例、悪性胸腺腫1例、不明2例であった。大顆粒リンパ球白血病に伴う赤芽球癆の予測10年生存率は86%であった<sup>7)</sup>。14例中1例が死亡、死因は感染症であった。以上より、後天性慢性赤芽球癆の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・中止にともなう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<sup>62,63)</sup>。

## 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) ABO不適合同種造血幹細胞移植後赤芽球癆

ABO不適合同種造血幹細胞移植後赤芽球癆が、この全国調査で集積されたコホートには含まれていなかった。これは調査対象施設と造血幹細胞移植を活発に行っている施設とが必ずしも一致していなかったという可能性がある。日本におけるABO不適合同種造血幹細胞移植後の赤芽球癆の有病率、治療内容および予後を明らかにするためには、造血幹細胞移植を行っている施設を広く対象とした全国調査が今後必要であり、現在特発性造血障害調査研究班と造血細胞移植学会との共同で調査研究が進められている。

### (2) 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全例前向きに登録するコホート研究が必要と考えられる。

#### 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*, 4 th 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, Phylly 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-1 H 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-1 H). *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, Hognlund 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: 343-3347, 2005

- 58 ) 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
- 59 ) 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
- 60 ) Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 99: 1092-1094, 2002
- 61 ) Thomas CF, Limper AH. Pneumocystic pneumonia. *N Engl J Med* 350: 2487-2498, 2004
- 62 ) 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
- 63 ) 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



# 不応性貧血（骨髄異形成症候群）

## 診療の参照ガイド（平成 22 年度改訂版）

不応性貧血(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】

黒川 峰夫 東京大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

### 【メンバー】

石川 隆之 神戸市立医療センター中央市民病院免疫血液内科  
宮崎 泰司 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
附属原爆後障害医療研究施設分子医療部門分子治療研究分野  
三谷 絹子 獨協医科大学医学部内科学（血液・腫瘍）  
中畑 龍俊 京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門  
岡本真一郎 慶應義塾大学医学部血液内科  
村手 隆 名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻  
松田 晃 埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科  
通山 薫 川崎医科大学検査診断学  
大屋敷一馬 東京医科大学内科学第 1 講座  
直江 知樹 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学  
小川 誠司 東京大学医学部附属病院がんセンター  
がんゲノミクスプロジェクト  
鈴木 隆浩 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門  
木村 昭郎 広島大学原爆放射線医学研究所放射線災害医療研究センター  
血液・腫瘍内科研究分野  
谷本 光音 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー内科学  
真部 淳 聖路加国際病院小児科

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  
研究代表者 小澤敬也

平成 23 年（2011 年）3 月



1章 緒言.....	61
2章 疾患概念.....	61
3章 診断.....	61
1) 診断基準.....	61
2) 鑑別診断.....	63
3) 病型分類.....	65
(1) FAB分類.....	65
(2) WHO分類第4版.....	66
(3) WHO分類第4版でMDSに関係するもの.....	68
(4) FAB分類とWHO分類第4版による診断での比較.....	72
4) 重症度分類.....	73
4章 病因・病態.....	73
5章 疫学.....	74
6章 臨床像.....	74
7章 検査所見.....	75
1) 末梢血液所見.....	75
2) 骨髄所見.....	76
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.....	77
4) その他.....	78
8章 予後.....	78
1) International Prognostic Scoring System (IPSS).....	78
2) IPSS以降に提唱された主な予後因子.....	81
(1) 赤血球輸血依存性.....	81
(2) 複数血球系列の異形成.....	81
(3) 骨髄生検標本での評価.....	81
(4) 分子生物学的特性.....	81
(5) comorbidity index (CI).....	81
3) 新たに提唱された予後予測システム.....	81
(1) WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS).....	81
(2) M.D. Andersonがんセンターの予後予測システム.....	82
9章 治療指針.....	83
1) 指針作成の根拠.....	83
2) 層別化.....	83
(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.....	83
(2) リスクによる層別化.....	83
3) 低リスク群骨髄異形成症候群.....	84
4) 高リスク群骨髄異形成症候群.....	87

目 次

---

10章 未解決の問題と将来展望.....	89
参考文献.....	91

## 1章 緒言

骨髄異形成症候群 ( myelodysplastic syndrome : MDS ) は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。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<sup>[1]</sup>。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であることが明らかとなった。そのような背景の中、2001年にWorld Health Organization ( WHO ) 分類第3版が提唱され<sup>[2]</sup>、FAB分類と並行して用いられてきたが、2008年にWHO分類第4版として改訂され<sup>[3]</sup>、より深く臨床の場に浸透するようになった。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<sup>[4]</sup>、新しくWHO分類に基づいたWPSSが提唱された<sup>[5]</sup>。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、遺伝子異常をもつクローン性造血幹細胞疾患であり、単一あるいは複数の血球系の減少症、形態学的異形成、骨髄における無効造血、急性骨髄性白血病 ( acute myeloid leukemia: AML ) の発症リスクを特徴とする。MDSの病態は多様性に富み、類縁疾患との相互移行や接点が存在する。AMLとは芽球の割合で区別され、その境界はFAB分類で30%、WHO分類で20%である<sup>[1,2]</sup>。異形成を有していても芽球の割合が高ければAMLとされ、WHO分類ではAML with myelodysplasia-related changesに相当する。骨髄増殖性腫瘍 ( myeloproliferative neoplasm : MPN ) は無効造血や形態学的異形成所見が乏しい点でMDSとは区別されるが、どちらも造血幹細胞のクローン性異常に基づくと考えられている。形態学的異形成と分化を伴う骨髄増殖性を併せ持つ疾患をWHO分類第4版ではMDS/MPNという疾患単位にまとめた。一方、骨髄は低形成であるが異形成を認めるためにMDSと分類される症例もあり、再生不良性貧血 ( aplastic anemia: AA ) との境界が問題となる<sup>[6]</sup>。このような症例では免疫抑制剤が奏効するなど、病態という観点からもAAとの重なりがあることが考えられる。表1に骨髄異形成症候群と類縁疾患の特徴をまとめる。

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、ならびに骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍 ( myelodysplastic / myeloproliferative neoplasms: MDS/MPN ) 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<sup>[1]</sup>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<sup>[2]</sup>が公表された。しかし、WHO分類第3版でのMDSの病型分類<sup>[7]</sup>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<sup>[3]</sup>として改訂され、MDSの病型分類<sup>[8]</sup>にも若干の改訂があった。FAB

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22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、血球減少を欠くこともある。不応性貧血(骨髄異形成症候群)の診断の際の血球減少とは、成人で、ヘモグロビン濃度10g/dL未満、好中球数1,800/ $\mu$ L未満、血小板数10万/ $\mu$ L未満を指す。
  3. 骨髄は正ないし過形成であるが、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 $1 \times 10^9/L$ 未満である。
  - 4) t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q12), inv(16)(p13;q22)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異常が証明できる。(例、RAS遺伝子変異、EVI1遺伝子発現亢進、p53遺伝子変異、p15遺伝子メチル化など)
  - 2) 網羅的ゲノム解析(マイクロアレイCGH(comparative genomic hybridization)法、single nucleotide polymorphisms arrays (SNP-A))で、ゲノム異常が証明できる。
  - 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.によって不応性貧血(骨髄異形成症候群)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、不応性貧血(骨髄異形成症候群)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、不応性貧血(骨髄異形成症候群)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。補助基準は不応性貧血(骨髄異形成症候群)、あるいは不応性貧血(骨髄異形成症候群)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版を指す。

注2. 不応性貧血(骨髄異形成症候群)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ない。

注3. 不応性貧血(骨髄異形成症候群)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4. FAB分類の慢性骨髄単球性白血病(CMML)は、WHO分類では不応性貧血(骨髄異形成症候群)としなない。

注5. WHO分類第4版では、典型的な染色体異常があれば、形態学的異形成が不応性貧血(骨髄異形成症候群)の診断に必須ではない。

分類とWHO分類第3版 / 4版で上記の疾患との境界は、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<sup>[9]</sup>を加味したものとした(表2)。

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 <sub>12</sub> /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)
アルコール過剰摂取
重金属曝露(例:鉛、ヒ素)
銅欠乏
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来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挙げられる(表3)。MDSの診断に際しては、これらを慎重な病歴の聴取と理学所見、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)”<sup>[9]</sup>、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( 骨髓異形成症候群 ) 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<sup>[10][11]</sup>の一部改変)

---

カテゴリー A : 骨髓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<sup>[10][11]</sup>

High
High は下記の 1 または 2 と定義する
1. Pelger $\geq$ 10% または Hypo-Gr $\geq$ 10% で、mMgk $\geq$ 10%
2. RS $\geq$ 15%
Intermediate
2 ~ 3 系統で異形成(カテゴリー A と B の合計) $\geq$ 10%
Low
1 系統で異形成(カテゴリー A と B の合計) $\geq$ 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<sup>[8]</sup>

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[8])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[12]。

### 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、アウエル小体の有無、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 ringed 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7章を参照のこと。

FAB分類ではRAは末梢血単球数1,000/ $\mu$ L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/ $\mu$ L未満、末梢血の芽球は通常5%未満、骨髄では芽球5~19%、アウエル小体は認めない。アウエル小体が見られる場合は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、アウエル小体が見られる場合もある。CMMLの診断は通常、末梢血の単球数は1,000/ $\mu$ L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<sup>[1]</sup>

病型	末梢血所見	骨髄所見
RA	芽球 1%未満 単球 $1 \times 10^9/l$ 未満	芽球 5%未満 環状鉄芽球 15%未満*
RARS	芽球 1%未満 単球 $1 \times 10^9/l$ 未満	芽球 5%未満 環状鉄芽球 15%以上*
RAEB	芽球 5%未満 単球 $1 \times 10^9/l$ 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 $1 \times 10^9/l$ 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

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 syndrome/ 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およぶ場合は、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);(AML 1/ETO), t(15;17)(q22;q12);(PML/RARα), inv(16)(p13;q22) または t(16;16)(p13;q22);(CBFβ/MYH11)の染色体異常が認められる場合も芽球の頻度の如何にかかわらず、AMLの範疇に分類され

表8 WHO分類第4版による骨髄異形成症候群の病型分類<sup>[8]</sup>

病型	末梢血所見	骨髄所見
RCUD RA; RN; RT	1-2系統の血球減少 <sup>1</sup> 芽球(-) またはごくわずか(1%未満) <sup>2</sup>	1系統で10%以上の細胞に異形成 芽球5%未満 環状鉄芽球15%未満*
RARS	貧血 芽球(-)	赤芽球系の異形成のみ 環状鉄芽球15%以上* 芽球5%未満
RCMD	血球減少(多くは2-3系統) 芽球(-) またはごくわずか(1%未満) <sup>2</sup> Auer小体(-) 単球1×10 <sup>9</sup> /l 未満	2系統以上で10%以上の細胞に異形成 芽球5%未満 Auer小体(-) 環状鉄芽球15%未満/以上*
RAEB-1	血球減少 芽球5%未満 <sup>2</sup> Auer小体(-) 単球1×10 <sup>9</sup> /l 未満	1-3系統に異形成 芽球5-9% <sup>2</sup> Auer小体(-)
RAEB-2	血球減少 芽球5-19% Auer小体(±) <sup>3</sup> 単球1×10 <sup>9</sup> /l 未満	1-3系統に異形成 芽球10-19% Auer小体(±) <sup>3</sup>
MDS-U	血球減少 芽球1%以下	異形成は1-3系統に10%未満であるが、MDSが推定される染色体異常がある。(表6参照) 芽球5%未満
MDS with isolated del(5q)	貧血 通常、血小板数は正常または増加 芽球(-) またはごくわずか(1%未満)	低分葉核をもつ巨核球が正常または増加 芽球5%未満 del(5q)の単独異常 Auer小体(-)

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)、不応性貧血(refractory anemia: 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)、環状鉄芽球を伴う不応性貧血(refractory anemia with ring 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)、分類不能型骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome-unclassifiable: MDS-U)、染色体異常 isolated del(5q)を伴う骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome associated with isolated del(5q): MDS with isolated del(5q))

1: ときに2系統の血球減少を認める。3系統の血球減少の時はMDS-Uに分類する。

2: 骨髄の芽球が5%未満で、末梢血の芽球が2-4%の場合は、RAEB-1と診断する。末梢血の芽球が1%のRCUDとRCMDは、MDS-Uに分類する。

3: 末梢血の芽球が5%未満、骨髄の芽球が10%未満でAuer小体を認める場合は、RAEB-2と診断する。

\* 赤芽球に占める比率

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11)。WHO分類第4版のMDSの病型分類<sup>[8]</sup>を表8に示す。(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、その中に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、その中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。

### (3) WHO分類第4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版では、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る。WHO分類第4版では、a. 末梢血の単球数は $1 \times 10^9/L$ 以上が持続、b. フィラデルフィア染色体とBCR-ABL1融合遺伝子がない、c. PDGFRA、PDGFRB遺伝子の再構成がない(好酸球増加を伴う例では特に除外が必要)、d. 末梢血、骨髄で芽球(前単球を含む)が20%未満、e. 1系統以上の血球に異形成がある、と定義される。しかし、明確な異形成がない場合においても、骨髄細胞に後天性のクローン性の染色体異常や遺伝子異常がある、または悪性腫瘍、感染、炎症などの原因が無く、単球増加が3か月以上持続する場合は、CMMLと診断してよいとされる。CMMLは骨髄・末梢血中の芽球(前単球を含む)比率により、CMML-1(芽球(前単球を含む)が末梢血で5%未満かつ骨髄で10%未満)とCMML-2(芽球(前単球を含む)が末梢血で5~19%、または骨髄で10~19%、あるいは芽球(前単球を含む)の数にかかわらず芽球にアウエル小体が見られる)に分けられる。

#### 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版でも全てAMLに分類される。しかしながら末梢血の芽球比率のみ、あるいはアウエル小体の存在のみにより診断されたRAEB-tはWHO分類第3版/第4版ではRAEB-2に分類される。

#### c. RCUD

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。その中には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系統に血球減少をみとめる場合がある。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、例えば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 )<sup>[ 8 ]</sup>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(例えば、正常核型)場合のRCUDの診断には、6か月程度の観察期間が必要である。本病型は、本邦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<sup>[ 13,14 ]</sup>。

#### d . RCMD

FAB分類でRAやRARSに相当するが、その中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<sup>[ 15-18 ]</sup>。

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。しかし、RCMDとRCMD-RSを2つに分けるエビデンスは乏しく、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。血球減少の基準(ヘモグロビン値10 g/dL未満、好中球数1,800/μL未満、血小板数10万/μL未満)を満たさない場合も、染色体所見(例えば、複雑型染色体異常などのMDSに特有な異常)、形態学的所見が明確であれば、RCMDと診断する。染色体異常はトリソミー8、モノソミー7、del(7q)、モノソミー5、del(5q)、del(20q)、複雑型染色体異常などを50%の症例に認める。RCMD(第3版のRCMDとRCMD-RS)はWHO分類第3版のRA/RARSと比較し、予後は不良である<sup>[ 19 ]</sup>。WHO分類第3版と同様にWHO分類第4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%という閾値のも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<sup>[ 19 ]</sup>では、巨核球系の異形成の閾値については40%としている。本邦とドイツとの共同研究での本邦例の検討<sup>[ 20 ]</sup>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、WHO分類第4版でも巨核球系の異形成の閾値に関しては、今後の検討課題であるとされた。

#### e . RAEB-1とRAEB-2

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とする。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版ではアウエル小体の取り扱いについて詳しく記載されている。例えば、RCMDやRAEB-1に合致する末梢血、骨髄の芽球比率であっても、芽球にアウエル小体があればRAEB-2と分類される。

#### f . 分類不能型MDS

WHO分類第3版では、どの病型にも該当しないものがこれに相当したが、WHO分類第3版と第4版ではMDS-Uの定義が全く異なる。WHO分類第3版においてMDS-Uの範疇であったRNとRTが、WHO分類第4版ではRAと同列に扱われ、RCUDの中に分類されることになった。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

については、注意深い経過観察が必要であり、後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<sup>[21]</sup>。本邦例では、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<sup>[14]</sup>。

#### 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の病型の中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、低分葉核をもつ巨核球が正常または増加する。本邦では欧米と比較して頻度は低いことが報告されている<sup>[13 22 23]</sup>。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<sup>[24]</sup>。

#### 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等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ず)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<sup>[25]</sup>。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、稀には反応性造血異常(例えば、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。

#### 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。小児のMDSは稀な疾患で、その頻度は小児造血器腫瘍の約5%である。先天性疾患や後天性血液疾患に続発する二次性MDSや化学療法後に続発する治療関連MDSと*de novo* MDSは、予後の違いや治療法の選択が異なるため、区別するべきである。ダウン症候群に関連するMDSはmyeloid proliferations related to Down syndromeとして、WHO分類第4版では「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る。暫定的疾患単位である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を指す。RCCの多くの症例(75%)の骨髄は低形成を示す。RCCの診断には骨髄生検が必須であり、再生不良性貧血などとの鑑別が難しい例では、繰り返しの骨髄生検が必要である。

若年性骨髄単球性白血病(Juvenile myelomonocytic leukemia: JMML)は、乳幼児に好発する顆粒球系と単球系細胞増殖を基本とするクローン性疾患である。MPDとMDSの双方の特徴を併せ持ち、WHO分類第4版では「骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: MDS/MPN)」のカテゴリー

となる。末梢血の単球数は  $1 \times 10^9/L$  以上で、骨髄と末梢血の芽球と前単球の合計は20%未満である。Ph染色体、BCR-ABL1の融合遺伝子は検出されない。身体所見として、肝脾腫やリンパ節腫脹などが認められ、その他の検査所見では、年齢と比較してHb Fの増加、末梢血の未熟顆粒球、末梢血の白血球数の増加 ( $10 \times 10^9/L$  以上)、モノソミー7などのクローン性染色体異常、in vitro コロニー形成法でのGM-CSFに対する感受性亢進などが認められる。

#### j . RARS-T

WHO分類第3版でMDS/MPD, U ( unclassifiable ) のサブグループ中の暫定的疾患単位の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/ $\mu L$ 以上から45万/ $\mu L$ 以上に下げられた。RARS-TはJAK2変異陽性例などが高率に認められることが判明し<sup>[26]</sup>、疾患単位となりうるかもしれないが、一方でMPNが病態進展の過程の二次的な異形成として環状鉄芽球が生じた可能性も挙げられ、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 ) 」サブグループの中の暫定疾患に置かれたままになっている。名称の“ ringed sideroblasts ”は“ ring sideroblasts ”に変更された。

#### 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後に発症するAML/MDSは治療関連AML/MDS ( acute myeloid leukemias and myelodysplastic 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如何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

表9 Idiopathic cytopenia of undetermined significance ( ICUS ) の基準 ( 文献<sup>[9]</sup> )

#### 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/ $\mu L$  , 血小板数 < 100,000/ $\mu L$

##### 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 .

から外されAMLの中に分類された。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る。WHO分類第3版では、アルキル化剤治療後あるいは放射線照射後にみられるものと、トポソメラーゼII阻害薬投与後にみられるものに細分類されていたが、多くの治療関連骨髄性腫瘍の患者は両方の治療を受けていることが多く、治療薬により細分類は実用的でないことを理由として、第4版では、その亜分類はなくなり、染色体異常を併記することを勧めている(例:therapy-related AML with t(9;11)(p22;q23))。

#### 1. ICUSとIDUS

新しいカテゴリーであるidiopathic cytopenia(s) of undetermined significance(ICUS)は、6か月以上持続する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9に示す。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)<sup>[27]</sup>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<sup>[28]</sup>は現状ではきわめて少ない。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<sup>[29]</sup>。詳細は7章を参照のこと。

#### (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。本邦例では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方が理解しやすい。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。例えば、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もち、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分類の中では、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の中の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分類の中では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章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基準を巻末の参考図表1として示す。

### 4章 病因・病態

骨髄異形成症候群(MDS)は遺伝子変異によっておこるクローン性疾患であり、原因が不明のものと、放射線照射、アルキル化剤やトポイソメラーゼII阻害剤等の抗腫瘍薬投与を契機に発症するものがある。

表6のようにMDSには特徴的な染色体異常が観察されることがあり、病因遺伝子探索の手掛かりとされてきた。近年では染色体転座の切断点の解析のみならず、マイクロアレイによるゲノムワイドな遺伝子変異の探索などの手法が導入され、広範な染色体欠失をもたない症例からも、病因に関係した遺伝子変異が同定されるようになった。

遺伝子変異の種類としては、染色体転座のほか、点突然変異やexon skipping・遺伝子プロモーター領域のメチル化・ゲノム欠失による遺伝子欠失などが挙げられる。またこれらの遺伝子変異をクラスIと呼ばれる細胞増殖の亢進をもたらす変異と、クラスIIと呼ばれる分化障害をもたらす変異に分類することがある。

染色体転座のうち、3q26に関係した転座in(3)(q21q26.2)ではEVI1の発現亢進がMDSの病因と考えられている。EVI1はZnフィンガー型の転写因子であり、分化抑制、増殖刺激、増殖抑制シグナルの遮断、アポトーシスの抑制などにより骨髄異形成症候群を発症させる。3q26異常のない症例でも発現が亢進している場合があり、EVI1遺伝子の発現亢進はMDS全体で3割程度に認められる。染色体転座によって形成される融合遺伝子がMDSの病因となることもある。11q23に位置するMLL遺伝子に関連する融合遺伝子、t(3;21)(q26.2;q22.1)によって形成される*AML1-EV11*、t(2;11)(p21;q23)によって形成される*NUP98-HOXD13*、t(6;9)(p23;q34)によって形成される*DEK-NUP214*などがその代表例である。これらの転座では、転写調節にかかわる分子の機能異常による遺伝子発現の変化や細胞内シグナル蛋白質の恒常的活性化などにより血球分化障害や細胞増殖亢進がもたらされる。

MDSにおいて点突然変異がみられる代表的な遺伝子にはサイトカイン受容体である*FLT3*および*FMS*、*RAS*癌遺伝子、転写因子*AML1*(*RUNX1*)、*p53*癌抑制遺伝子などが挙げられる。チロシンキナーゼ型受容体である*FLT3*の主な変異は傍膜領域のinternal tandem duplicationであり、MDSの約5%に認められる。この変異により*FLT3*のチロシンキナーゼ活性が恒常的に活性化される。そのほか、骨髄増殖性腫瘍において同定された*JAK2* V617F変異や*MPL* W515L変異がMDS、特にring sideroblastや血小板増多を伴う症例においても認められるとの報告があるが、その頻度などについては不明の点が多い。*RAS*遺伝子の変異では*RAS*のGTPase活性が低下し活性化型*RAS*が蓄積するが、これはMDSの10%程度に観察される。転写因子*AML1*の変異は特に病期の進展した骨髄異形成症候群の2~3割に観察される。変異型*AML1*は正常の*AML1*の機能を失っているか、あるいは正常の*AML1*機能に対する抑制能を獲得している。これによって*AML1*の機能不全がもたらされ、造血異

常がおこる。p53の変異は主にDNA結合領域に観察される。その頻度は骨髄異形成症候群の10~15%と報告されており、やはり病期の進んだ症例に高頻度に観察される。

プロモーター領域のメチル化は細胞周期制御因子をコードする*p15<sup>INK4b</sup>*癌抑制遺伝子に観察され、その結果遺伝子発現が抑制される。これはMDSの約4割に認められ、特に芽球の増加した進行期の骨髄異形成症候群に高頻度に観察される。

ゲノムワイドな探索によって欠失が発見された病因遺伝子として、4番染色体長腕の微小欠失領域(4q24)から同定された*TET2*や5q-症候群で発見された病因候補である*RPS14*などが挙げられる。*TET2*は微小欠失の網羅的スクリーニングから同定され、MDS症例の約15%の症例において共通にミスセンス・ナンセンス変異が発見されている。疾患の候補遺伝子の一つとしてその機能について解析が行われている<sup>[30,31]</sup>。*RPS14*はリボソームRNAのプロセッシングにかかわる分子である。その機能低下により5q-症候群に特徴的な赤芽球系分化障害が引き起こされるが、MDSクローンの増殖にかかわる分子機序は未だに不明である<sup>[32]</sup>。そのほか、ゲノムワイドな病因遺伝子探索においては遺伝子をコードする配列のみならず、転写後の調節にかかわっているmicro RNAなどに注目した解析も行われ、知見が集積されつつある。

低形成を伴うMDSの一部においては、CD55・CD59の発現を欠くPNH型血球が存在し、免疫抑制療法に反応して血球減少が改善するなど、再生不良性貧血・PNHとの間にオーバーラップする病態が存在する。この病態ではHLA-DR15との関係が指摘されている。

## 5章 疫学

MDSは中高年齢者に好発するが、稀に若年者にも見られる。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。本邦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。本邦における有病率は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(1002例)<sup>[33]</sup>、その後新規登録調査を2003年に行った<sup>[34]</sup>。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)<sup>[13]</sup>、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<sup>[14]</sup>。

## 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、肺炎など感染症を来した後、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見られるようになる。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、死亡にいた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見られるものの、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られる。

理学所見では、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ず所見を見ることは稀である。

## 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の症例登録をおこなってきたが、平成9年度に集計された1002例の報告が過去最大規模であり、その血算値等は参照ガイド第1版（平成17年）にて紹介した。今回はそれ以降平成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<sup>[34]</sup>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、今回のMDS登録400例における血算値を表10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

表10 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 <sup>6</sup> /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 <sup>4</sup> /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

多いが、大小不同や奇形赤血球もしばしば見られる。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、低分葉核好中球(ペルゲル核異常)や過分葉核好中球、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・病態で起りうるが、少数の芽球が継続的に出沒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。

## 2) 骨髄所見

骨髄を評価する上で最も重要な点は、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。ここでall nucleated bone marrow cells(ANC;骨髄全有核細胞)やnon-erythroid cells(NEC;非赤芽球系細胞)の定義を示し、骨髄芽球比率の標準的な算定法について述べる。まずWHO分類第4版<sup>[3]</sup>によると、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、肥満細胞となっており、一方、巨核球は除外されている。ただし非骨髄系腫瘍細胞の明白な浸潤がある場合は、それらの細胞をMDS診断のための骨髄細胞カウントから除外する。またInternational Council for Standardization in Hematology(ICSH)ガイドライン<sup>[29]</sup>の見解では、bone marrow nucleated differential cell count(NDC;骨髄有核細胞分類)として芽球、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、肥満細胞、前単球、単球、リンパ球、形質細胞、赤芽球を含むとなっており、一方、巨核球、マクロファージ、骨芽細胞、破骨細胞、間質細胞、損傷した細胞、転移癌細胞は除く、となっている。ただしICSHガイドラインでは、ANCという言葉は混乱を避けるためが使われていない。

病型分類やAMLとの鑑別のためには骨髄芽球比率が決め手となるが、分子である芽球カウントに対して分母であるANCをリンパ球等非骨髄系細胞まで含めるのか、それとも非骨髄系細胞はカウントから除外するのか(改訂FAB分類<sup>[35]</sup>の方式)については意見の分かれる点であったが、現時点ではWHO分類第4版におけるANCとICSHガイドラインにおけるNDCをほぼ同義とみなして、非骨髄系細胞も含めて分母とする算定法が国際標準と考えられる(James Vardimanの私信に基づく)。そこで本参照ガイドにおいて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、NECとはWHO分類第4版におけるANC(非骨髄系細胞も含める)から赤芽球を除き、

さらにANCに含まれていた非骨髓系細胞 [リンパ球、形質細胞、肥満細胞] を除いた狭義の骨髓球系細胞分画 [芽球、前単球、前骨髓球、骨髓球、後骨髓球、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。赤芽球がANCの50%以上を占める場合は、末梢血中芽球比率が20%未満で、骨髓中芽球比率がANCのうち20%未満かつ上記のNECのうち20%以上であればAML (M6) と診断される。一方芽球比率がNECの20%未満の場合はMDSと診断されるが、その病型はANCを分母とした芽球比率によって判定されることになる。

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、ビタミンB12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。従って異形成をきたす他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に見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、偽Pelger-Huët核異常(低分葉核)好中球、無顆粒好中球、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<sup>[10]</sup>。異形成を示す細胞の頻度として、WHO分類第3版では該当血球系列の10%以上に見られるとき有意としているが、この閾値は概ねコンセンサスが得られている。

### 3) 骨髓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患者骨髓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きわめて重要な生物学的情報である。とくに5q<sup>-</sup>、-5<sup>-</sup>、-7<sup>-</sup>、+8、20q<sup>-</sup>などの頻度が多い。5q<sup>-</sup>症候群の場合は染色体分析が病型診断に直結する。今回のMDS登録症例で指摘された主な染色体異常を表11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の中で予後不良因子として挙げられている。

以上の検査情報から今回のMDS登録症例をIPSS<sup>[4]</sup>に基づいて区分した(表12, 13)。4区分上はInt-1、Int-

表11 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 <sup>-</sup>	39	10.3	22.9
-7または7q <sup>-</sup>	41	10.8	24.1
-5/5q <sup>-</sup> かつ-7/7q <sup>-</sup>	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 <sup>-</sup>	5	1.3	2.9
20q <sup>-</sup>	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。

2が多いが、スコアの分布を見渡すと0.5と2.0にピークが分かれていることがわかる。

5q-症候群に関しては本邦症例を調査したところMDS全体のわずか1.3%であり、欧米に比して非常に少ないことがわかった<sup>[23]</sup>。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をも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<sup>[23]</sup>。

MDSはヒトの前がん状態として注目を集めており、細胞の増殖能獲得をもたらす遺伝子変異(class I変異)と分化能喪失につながる遺伝子変異(class II変異)、細胞周期やアポトーシス関連分子の変異、さらに網羅的遺伝子解析によって分子病態に関する多数の情報が集積されつつある。

#### 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B12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10)。赤芽球過形成を伴う症例やRARSのときにフェロカインテックスを施行すると、血漿鉄消失率の延長がないのに赤血球鉄利用率が低下するという無効造血パターンを呈するが、本法は現実にはもはや実施困難である。

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%に見られるという。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見られない。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。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見られ、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<sup>[36]</sup>。MDS芽球の表面マーカーは芽球濃縮法を用いることにより精度よく解析されたが、その報告によるとほぼすべてのMDS症例において芽球の性状はCD34+CD38+HLA-DR+CD13+CD33+である一方、ミエロペルオキシダーゼは過半数例が陰性であることがわかった。従ってde novoの急性骨髄性白血病の芽球よりもより幼若な段階にあると考えられた。またCD7高発現は予後不良因子と考えられた<sup>[37]</sup>。

特定のHLA型とMDSの発症については肯定的、否定的両方の報告があるが、免疫抑制療法との関連で検索されたNIHからの報告では、MDS(RA)患者集団におけるHLA-DR15陽性の頻度が一般白人集団に対して有意に高いことを指摘し、免疫抑制療法の有効性の予測が可能とされている。

## 8章 予後

### 1) International Prognostic Scoring System (IPSS)

FABグループによるMDSの概念の提唱後、血球減少の程度、骨髄での芽球比率、染色体異常、年齢などを用いたMDSの予後予測モデルが数多く提唱された<sup>[22,38-41]</sup>。より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もちよ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 $12,000/\mu\text{L}$ 以上のCMMLも除外された。一方、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 $12,000/\mu\text{L}$ 未満のCMMLも含まれている。このようにして、信頼に足る臨床情報とフォローアップ期間を備え持つ816名の患者データベースが作成され、その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<sup>[4]</sup>。

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。その中から予後に与える影

表12 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)

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 $<1,800/\mu\text{L}$   
Hb  $<10\text{ g/dL}$   
血小板 $<10\text{ 万}/\mu\text{L}$

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13 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。

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、スコアを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12)。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挙げられる。

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、IPSSが古めかしくなったことは間違いない<sup>[42]</sup>。しかし、個々の患者の治療方針の決定や、臨床試験の適格性評価などにおいて、IPSSは現在においてももっとも信頼され、繁用されている(図1A, B)。

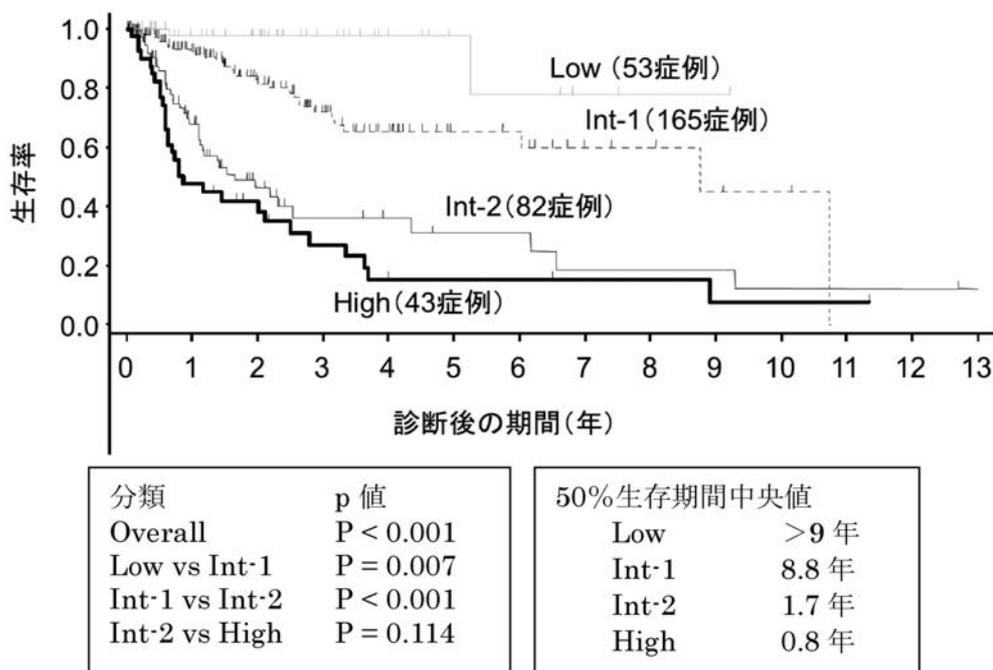


図1A 本邦のMDS 343症例のIPSS毎の全生存率

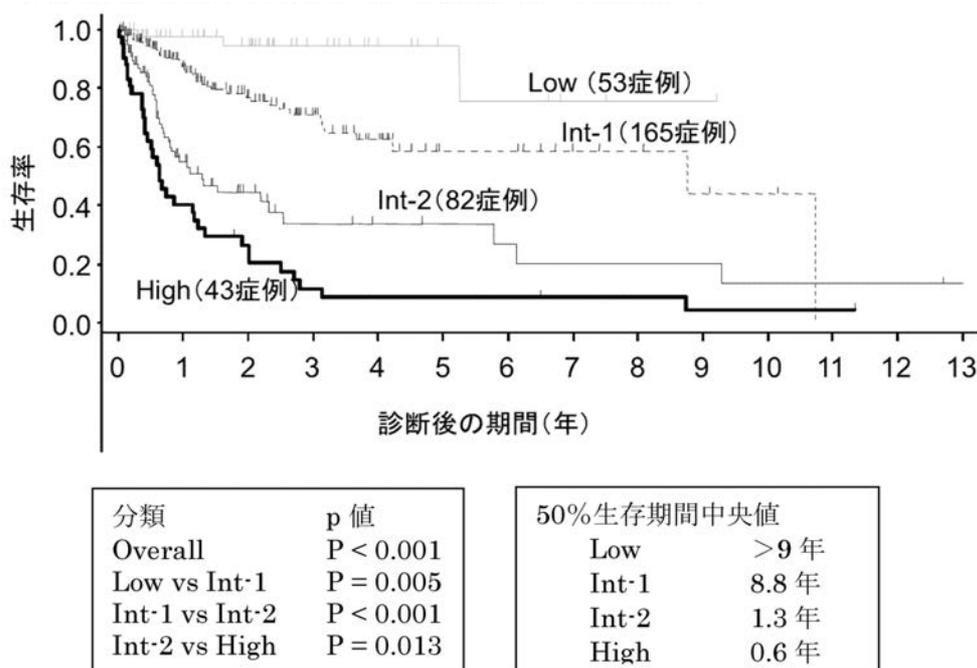


図1B 本邦のMDS 343症例のIPSS毎の無白血病生存率

## 2) IPSS以降に提唱された主な予後因子

### (1) 赤血球輸血依存性

IPSSでは複数血球系列の血球減少が独立した予後不良因子とされたが、その後の検討により、定期的な赤血球輸血を必要とすることもしくは貧血であることが、好中球減少や血小板減少以上に生存に悪影響を及ぼすことが示された<sup>[43,44]</sup>。赤血球輸血依存性は白血病移行には影響を与えないことから、輸血に伴う鉄過剰症を介して非白血病死亡を早めるものと推測されている。

### (2) 複数血球系列の異形成

FAB分類のRA、RARSのなかにも、短期間で白血病に移行する例がある。なかでも、複数の血球系列に異形成を伴うものは、赤芽球系列にのみ異形成を伴うものと比べ、予後不良の染色体異常を持つことが多く、生存期間も短いことが報告された<sup>[15]</sup>。WHO分類第3版でも、この知見が採用され、RCMD、RCMD-RSの提唱に至った。当初の後方視的な報告では、RCMDとRCMD-RSの生存曲線はRA、RARS、5q-症候群とRAEB-1の中間に位置するとされたが<sup>[43,45]</sup>、後に報告された前方視的解析では、RCMD、RCMD-RSとRAEB-1で生存曲線に差が見られていない<sup>[19]</sup>。

### (3) 骨髄生検標本での評価

異形成の評価や芽球比率の判定には主として末梢血ならびに骨髄の塗抹標本が用いられてきたが、単クローン抗体を用いた免疫染色法の進歩により、骨髄生検標本の病理組織学的検討の重要性が再認識されている。イタリアのグループは、線維化が強いことならびにCD34陽性細胞の集塊が見られることは、生存期間ならびに白血病移行の双方で、IPSSやWPSSと独立した予後不良因子であると報告した<sup>[25]</sup>。

### (4) 分子生物学的特性

最近発見されたTET2の遺伝子変異は、MDS患者の約2割に認められるが、TET2遺伝子変異を持つ例は白血病移行を来しにくく、IPSSと独立した予後良好因子であると報告された<sup>[30,46]</sup>。今後MDSにおいても、遺伝子変異に基づく分類ならびに予後の層別化がなされる可能性がある。

### (5) comorbidity index (CI)

主要臓器障害や各種既往症をスコア化したCIはAML患者に対する化学療法の予後予測に有用であることが知られている<sup>[47,48]</sup>。IPSSは疾患因子のみからなる予後予測因子であるが、MDSに対して支持療法以外の治療が可能となった現在では、治療の耐用性・安全性を評価する患者因子も予後予測に不可欠と予想される。米国で行われた大規模なコホート研究において、Charlson comorbidity index (CCI)はFAB分類の病型を問わず生存期間と相関することが報告された<sup>[49]</sup>。また、複数のレジストリーデータの解析においても、CIはIPSSなどと独立した予後予測因子と報告されている。CIにはCCIのほか、造血幹細胞移植の治療毒性の評価に最近作製されたhematopoietic stem-cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI)があるが、MDS患者の予後予測にはHCT-CIがCCIより優れているとされる<sup>[50-52]</sup>。

## 3) 新たに提唱された予後予測システム

### (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14)<sup>[5]</sup>。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

表14 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)

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

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 段階上げる改定案を提唱した<sup>[25]</sup>。

(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

表15 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		白血球数	11-29%
	60-64	1	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		7 番を含む異常 または複雑核型	3
	3.0-4.9 万	2	輸血歴		なし
	3.0 万未満	3		あり	1
Hb	12 以上	0			
	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

きる予後予測システムを提案した(表15)<sup>[53]</sup>。このシステムは、同センターを13年間に受診した1915名の患者データをもとに作られた。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含めて解析され、その結果、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。

## 9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<sup>[54]</sup>を中心に、現在までに提唱された海外でのガイドライン<sup>[55-57]</sup>を参照した。

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-保険適応外-、サイトカイン療法-保険適応外-、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合わせて概説した。

### 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16

エビデンスのレベル		勧告のレベル	
Ia	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	A	強く推奨されるもの
Ib	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		
IIa	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	B	一般的に勧められるもの
IIb	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		
III	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		
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<sup>[4]</sup>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上ではIntermediate-1と-2の扱いが問題になるとの指摘もある<sup>[58]</sup>。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<sup>[5]</sup>、詳細な染色体核型と予後との関連に関する研究や<sup>[59]</sup>、IPSS改訂の動きも見られることから、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(巻末参考図表2)。

### 3) 低リスク群骨髄異形成症候群

定義：IPSSでLowおよびIntermediate-1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(2008)ではRCUD, RARS, RCMDの大部分とRAEB-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<sup>[16]</sup>。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

表17 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 (国内保険適応無し)	II
G-CSF	IV
鉄キレート剤	III
免疫抑制療法	
CSA	III
ATG	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)	

値(500 mU/mL以下)例においてはEPOの投与(国内保険適応外)により輸血回数の減少効果が示されている(IIa/IIb, B)<sup>[60]</sup>。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<sup>[61]</sup>。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(Darbepoetin alpha)はこの問題点を解決するものと期待されている<sup>[62]</sup>(国内保険適応外)。EPO+G-CSF療法のIPSS Low, Int-1を中心としたMDS症例において白血球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有り<sup>[63,64]</sup>、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。

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)の一つで、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<sup>[23,65]</sup>。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5.4 g/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見られ、さらに染色体レベルでの反応(10 mg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<sup>[66]</sup>。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相試験で示されていないが、この群に対する新たな治療薬である<sup>[24]</sup>。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<sup>[23]</sup>。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見ても現時点で実臨床では、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<sup>[57]</sup>。一日10 mg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6.0 g/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<sup>[66]</sup>。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(保険適応外)。国内の経験では、血球形態に著しい異形成の見られない例で、65歳以下の患者には、シクロスポリン4 mg/kgの経口投与による免疫抑制療法が有効なことが多い(保険適応外)<sup>[67]</sup>(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<sup>[68,69]</sup>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(保険適応外)(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<sup>[70]</sup>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<sup>[36]</sup>(III, B)。

本邦でも承認されたアザシチジン(5-azacytidine、商品名「ビダーザ」)はDNAメチル化阻害剤の一つで、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り付け試験の一つに、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<sup>[71]</sup>、アザシチジン投与例では59%に血液学的反応が見られていた。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<sup>[57]</sup>。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<sup>[72]</sup>。本邦では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来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<sup>[73]</sup>、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<sup>[74]</sup>(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/ $\mu$ L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見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<sup>[75]</sup>。好中球減少の著しい例(500/ $\mu$ L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恐れもあるが、十分量の抗生物質とともにG-CSFの併用が勧められる(IV, C)<sup>[76]</sup>。

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方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<sup>[77]</sup>。一般には、リスクの悪化又は悪化傾向がある症例、高度の輸血依存例、繰り返し感染症が見られる例、免疫抑制療法など他の治療に反応が見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適合性等をも勘案し、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中でも、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<sup>[78]</sup>。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<sup>[79]</sup>。移植前処置は標準的なものを基本とするが、50~55才を目安としてそれを越えた症例や、重篤な移植関連毒性が予想される合併症を有する例<sup>[47]</sup>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<sup>[54]</sup>。

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

FAB分類でRAEBの一部とRAEB-tの大部分に、WHO分類では予後不良染色体を持つRAEB-1、RAEB-2の大部分、および一部のAML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。従って、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良い適応である(IIa, B)<sup>[80, 81]</sup>。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、ならびに年齢が挙げられており<sup>[78, 82, 83]</sup>、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<sup>[84]</sup>。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時に困難となる。しかし我が国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。

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<sup>[85]</sup>、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得るか明らかでない。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%)<sup>[86]</sup>。

この群に対して新規薬剤であるDNAメチル化阻害剤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メチル化阻害剤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<sup>[71]</sup>、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<sup>[87]</sup>。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。75 mg/m<sup>2</sup>のアザシチジンを一日一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コースは継続した後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方が良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<sup>[72]</sup>。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(84.9%)、ヘモグロビン減少(69.8%)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)によって投与量の調節が必要である(添付文書を参照)。なお、国内の試験成績は中間解析の結果を使用している。

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<sup>[88]</sup>(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分かっているが、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<sup>[89]</sup>。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、すみやかに非血縁臍帯血移植もしくはHLA 2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<sup>[90,91]</sup>、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<sup>[92,93]</sup>。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18として示す<sup>[54]</sup>。

表18 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)

IPSS (risk)	病型	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血移植 <sup>(3)</sup>
Low	RA/RARS <sup>(1)</sup>	CO	CO	Dev
Intermediate-1	RA/RCMD/RS <sup>(1)</sup>	CO	CO	Dev
	RAEB-1 <sup>(1)</sup>	CO	CO	Dev
Intermediate-2	RA/RCMD/RAEB-1	S	S	CO
	RAEB-2 <sup>(2)</sup>	S	S	CO
High	RAEB-1/2 <sup>(2)</sup>	S	S	CO

S : standard of care 移植が標準治療である(合併症、QOLなどの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである)

CO : clinical option 移植を考慮してもよい

Dev : developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき

(1) 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、他の保存的治療法無効の場合。

(2) 染色体異常が good prognosis を示す一部の症例では移植適応を慎重に考慮する。

(3) 患者年齢、臍帯血細胞数などにより CO または Dev となる。

## 10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。しかしなお解決す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。それにはRARS-Tのような暫定的項目に対する病態の研究が進み正しい分類に組み入れようとする流れと、MDSとその周辺疾患を、病態を手がかりとして再編成する流れが含まれる。特に後者の流れにおいて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期待される。周辺疾患との鑑別は、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。また第7章で詳細に解説されている芽球のカウント方法の統一は、診断に関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。

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、新WHO分類の発表の後にこれを基にしたWPSSが提唱された<sup>[5]</sup>。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が、これには二つの問題点がある。まず、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方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<sup>[94]</sup>。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つつあり、いずれそれらも組み込む必要があると考えられる。さらに、シアトルのグループは表面抗原の発現異常を基にしたスコアリングシステムとしてFCSSを提唱しており<sup>[95]</sup>、同種移植後の再発リスクの予想に有用であることが示されている。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<sup>[25]</sup>。さらに、RAS、FMS、P53、TET2 遺伝子の変異やp15のメチル化など、予後と関連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。このように、IPSSやWPSSの項目の改善、及びWPSSでは取り込まれていなかった因子を取り込む形で、新しい予後予測システムが作成されようとしている。

治療の進歩が今後WPSSに影響を与える可能性も考えられる。WPSSでは輸血依存性が予後に悪い影響を及ぼすことを反映し、輸血依存性の有無という項目を組むこんだものとなっている。しかしその後、鉄キレート療法の有用性が明らかになり<sup>[96]</sup>、標準的支持治療の中に取り込まれるようになりつつある。その結果、輸血依存性の予後不良因子としての影響の大きさは変化する可能性がある。WPSSに関するもう一つの問題は、治療法の決定に用いることが可能かという評価が十分でないことである。IPSSに基づいてMDSの患者を予後層別化した研究が多くあるのに比べ、今のところWPSSを基にした治療方針の設定とその評価の報告は少ない。これは今後解決されていくであろうと思われる。さらに、レナリドミドが奏効するとされる5q-症候群や<sup>[24]</sup>、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<sup>[70]</sup>、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WPSSなどのMDS全体に対する包括的な予後予測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。

MDSの治療及び支持療法の分野では、諸外国で認可されている薬剤が我が国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22年の時点で、我が国でも鉄キレート剤のデフェラシロクスとレナリドミドが認可され、DNAメチル化阻害剤が認可された。しかし、低リスクMDSに対して効果が認められているエリスロポエチン、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。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一層推進する必要がある。

移植に関しては、その位置付け・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。さらに脱メチル化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<sup>[97]</sup>、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/ $\mu$ L未満 血小板 50,000/ $\mu$ L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/ $\mu$ L未満 血小板 20,000/ $\mu$ L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 cytopenia 核型 リスク	<5% 0/1 良好 低								
Int-1	芽球 cytopenia 核型 リスク	<5% 0/1 中間 低	<5% 0/1 不良 低	<5% 2/3 良好 低	<5% 2/3 中間 低	5-10% 0/1 良好 中間	5-10% 0/1 中間 中間	5-10% 2/3 良好 中間		
Int-2	芽球 cytopenia 核型 リスク	<5% 2/3 不良 高	5-10% 2/3 中間 高	5-10% 0/1 不良 高	5-10% 2/3 不良 高	11-20% 0/1 良好 中間	11-20% 0/1 中間 高	11-20% 2/3 良好 中間	21-30% 0/1 良好 中間	
High	芽球 cytopenia 核型 リスク	11-20% 2/3 中間 高	11-20% 0/1 不良 高	11-20% 2/3 不良 高	21-30% 0/1 中間 高	21-30% 0/1 不良 高	21-30% 2/3 良好 高	21-30% 2/3 中間 高	21-30% 2/3 不良 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 待機の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 , J . M . , D . Catovsky , M . T . Daniel , G . Flandrin , D . A . Galton , H . R . Gralnick , et al . ,  
Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes . Br J Haematol . 1982 ; 51 : 189-99 .
- [ 2 ] Jaffe , W . S . , N . L . Harris , H . Stein , J . W . Vardiman , eds . , *World Health Organization Classification of Tumors . Pathology and genetics , Tumor of Haematopoietic and lymphoid tissues* . 2001 : IARC Press , Lyon , .
- [ 3 ] Swerdlow , S . H . , E . Campo , N . L . Harris , E . S . Jaffe , S . A . Pileri , H . Stein , J . Thiele , J . W . Vardiman , eds . , *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* . 2008 , Lyon , France : IARC Press , .
- [ 4 ] Greenberg , P . , C . Cox , M . M . LeBeau , P . Fenaux , P . Morel , G . Sanz , et al . , International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes . Blood . 1997 ; 89 : 2079-88 .
- [ 5 ] Malcovati , L . , U . Germing , A . Kuendgen , M . G . Della Porta , C . Pascutto , R . Invernizzi , et al . , Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes . J Clin Oncol . 2007 ; 25 : 3503-10 .
- [ 6 ] Maciejewski , J . P . , C . Rivera , H . Kook , D . Dunn , and N . S . Young , Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycoposphatidyl inositol-anchored protein-deficient clones . Br J Haematol . 2001 ; 115 : 1015-22 .
- [ 7 ] Brunning , R . D . , J . M . Bennet , G . Flandrin , E . Matutes , D . Head , J . W . Vardiman , N . L . Harris . , *WHO histological classification of myelodysplastic syndromes , in World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumour of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* . , Jaffe W . S . , N . L . Harris , H . Stein , J . W . Vardiman , eds . , 2001 , IARC Press , Lyon , . p . 62-73 .
- [ 8 ] Brunning , R . , A . Orazi , U . Germing , M . M . Le Beau , A . Porwit , I . Baumann , J . W . Vardiman , E . Hellstrom-Lindberg . *Myelodysplastic syndromes/neoplasms overview* . in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* . , Swerdlow S . H . , E . Campo , N . L . Harris , E . S . Jaffe , S . A . Pileri , H . Stein , J . Thiele , J . W . Vardiman , eds . , 2008 , IARC Press , : Lyon , France . p . 88-93 .
- [ 9 ] Valent , P . , H . P . Horny , J . M . Bennett , C . Fonatsch , U . Germing , P . Greenberg , 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 : 727-36 .
- [ 10 ] 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>>
- [ 11 ] Matsuda , A . , I . Jinnai , Y . Miyazaki , M . Tomonaga , Proposals for a grading system for diagnostic accuracy of the myelodysplastic syndromes . Clin Leuk . 2008 ; 2 : 102-6 .
- [ 12 ] Ishiyama , K . , M . Karasawa , S . Miyawaki , Y . Ueda , M . Noda , A . Wakita , et al . , Aplastic anaemia with 13q- : a benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy . Br J Haematol . 2002 ; 117 : 747-50 .
- [ 13 ] Matsuda , A . , U . Germing , I . Jinnai , M . Misumi , A . Kuendgen , S . Knipp , et al . , Difference in

- clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes .  
Blood . 2005 ; 106 : 2633-40 .
- [ 14 ] Matsuda , A . , U . Germing , I . Jinnai , K . Araseki , A . Kuendgen , C . Strupp , 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 : 974-80 .
- [ 15 ] Rosati , S . , R . Mick , F . Xu , E . Stonys , M . M . Le Beau , R . Larson , et al . , Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an 'unclassifiable' myelodysplastic syndrome . Leukemia . 1996 ; 10 : 20-6 .
- [ 16 ] Matsuda , A . , I . Jinnai , F . Yagasaki , S . Kusumoto , M . Minamihisamatsu , S . Honda , et al . , Refractory anemia with severe dysplasia : clinical significance of morphological features in refractory anemia . Leukemia . 1998 ; 12 : 482-5 .
- [ 17 ] Matsuda , A . , I . Jinnai , F . Yagasaki , S . Kusumoto , I . Murohashi , M . Bessho , et al . , New system for assessing the prognosis of refractory anemia patients . Leukemia . 1999 ; 13 : 1727-34 .
- [ 18 ] Germing , U . , N . Gattermann , M . Aivado , B . Hildebrandt , and C . Aul , Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia ( AISA ) : a time-tested distinction . Br J Haematol . 2000 ; 108 : 724-8 .
- [ 19 ] Germing , U . , C . Strupp , A . Kuendgen , S . Isa , S . Knipp , B . Hildebrandt , et al . , Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes . Haematologica . 2006 ; 91 : 1596-604 .
- [ 20 ] Matsuda , A . , U . Germing , I . Jinnai , M . Iwanaga , M . Misumi , A . Kuendgen , 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 : 678-86 .
- [ 21 ] Knipp , S . , C . Strupp , N . Gattermann , B . Hildebrandt , M . Schapira , A . Giagounidis , et al . , Presence of peripheral blasts in refractory anemia and refractory cytopenia with multilineage dysplasia predicts an unfavourable outcome . Leuk Res . 2008 ; 32 : 33-7 .
- [ 22 ] Toyama , K . , K . Ohyashiki , Y . Yoshida , T . Abe , S . Asano , H . Hirai , et al . , Clinical implications of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes : a multicentric study in Japan . Leukemia . 1993 ; 7 : 499-508 .
- [ 23 ] Tasaka , T . , K . Tohyama , M . Kishimoto , K . Ohyashiki , K . Mitani , T . Hotta , et al . , Myelodysplastic syndrome with chromosome 5 abnormalities : a nationwide survey in Japan . Leukemia . 2008 ; 22 : 1874-81 .
- [ 24 ] List , A . , G . Dewald , J . Bennett , A . Giagounidis , A . Raza , E . Feldman , et al . , Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5 q deletion . N Engl J Med . 2006 ; 355 : 1456-65 .
- [ 25 ] Della Porta , M . G . , L . Malcovati , E . Boveri , E . Travaglino , D . Pietra , C . Pascutto , et al . , Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes . J Clin Oncol . 2009 ; 27 : 754-62 .
- [ 26 ] Szpurka , H . , R . Tiu , G . Murugesan , S . Aboudola , E . D . Hsi , K . S . Theil , et al . , Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis ( RARS-T ) , another myeloproliferative

- condition characterized by JAK 2 V617F mutation . Blood . 2006 ; 108 : 2173-81 .
- [ 27 ] Valent , P . and H . P . Horny , Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS : update and open questions . Eur J Clin Invest . 2009 ; 39 : 548-53 .
- [ 28 ] Valent , P . , C . Fonatsch , R . Stindl , I . Schwarzingler , O . A . Haas , W . R . Sperr , et al . , Normal bone marrow function over 6 years in a patient with dysplastic hematopoiesis and a complex karyotype .Leuk Res . 2004 ; 28 : 651-5 .
- [ 29 ] Lee , S . H . , W . N . Erber , A . Porwit , M . Tomonaga , and L . C . Peterson , ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports . Int J Lab Hematol . 2008 ; 30 : 349-64 .
- [ 30 ] Langemeijer , S . M . , R . P . Kuiper , M . Berends , R . Knops , M . G . Aslanyan , M . Massop , et al . , Acquired mutations in TET 2 are common in myelodysplastic syndromes . Nat Genet . 2009 ; 41 : 838-42 .
- [ 31 ] Delhommeau , F . , S . Dupont , V . Della Valle , C . James , S . Trannoy , A . Masse , et al . , Mutation in TET 2 in myeloid cancers . N Engl J Med . 2009 ; 360 : 2289-301 .
- [ 32 ] Ebert , B . L . , J . Pretz , J . Bosco , C . Y . Chang , P . Tamayo , N . Galili , et al . , Identification of RPS14 as a 5 q- syndrome gene by RNA interference screen . Nature . 2008 ; 451 : 335-9 .
- [ 33 ] 吉田弥太郎、他 , 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 . 1998 . p . 29-30 .
- [ 34 ] 通山薫、他 , 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 . 2004 . p . 102-3 .
- [ 35 ] Bennett , J . M . , D . Catovsky , M . T . Daniel , G . Flandrin , D . A . Galton , H . R . Gralnick , et al . , Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia . A report of the French-American-British Cooperative Group . Ann Intern Med . 1985 ; 103 : 620-5 .
- [ 36 ] Wang , H . , T . Chuhjo , S . Yasue , M . Omine , and S . Nakao , Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome . Blood . 2002 ; 100 : 3897-902 .
- [ 37 ] Ogata , K . , K . Nakamura , N . Yokose , H . Tamura , M . Tachibana , O . Taniguchi , et al . , Clinical significance of phenotypic features of blasts in patients with myelodysplastic syndrome . Blood . 2002 ; 100 : 3887-96 .
- [ 38 ] Mufti , G . J . , J . R . Stevens , D . G . Oscier , T . J . Hamblin , and D . Machin , Myelodysplastic syndromes : a scoring system with prognostic significance . Br J Haematol . 1985 ; 59 : 425-33 .
- [ 39 ] Sanz , G . F . , M . A . Sanz , T . Vallespi , M . C . Canizo , M . Torrabadella , S . Garcia , et al . , Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes : a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients . Blood . 1989 ; 74 : 395-408 .
- [ 40 ] Aul , C . , N . Gattermann , A . Heyll , U . Germing , G . Derigs , and W . Schneider , Primary myelodysplastic syndromes : analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system . Leukemia . 1992 ; 6 : 52-9 .
- [ 41 ] Morel , P . , M . Hebbar , J . L . Lai , A . Duhamel , C . Preudhomme , E . Wattel , et al . , Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system : a report on 408 cases . Leukemia . 1993 ; 7 : 1315-23 .

- [ 42 ] Steensma , D . P . , The changing classification of myelodysplastic syndromes:what's in a name? Hematology Am Soc Hematol Educ Program . 2009 ; 645-55 .
- [ 43 ] Malcovati , L . , M . G . Porta , C . Pascutto , R . Invernizzi , M . Boni , E . Travaglino , et al . , Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria : a basis for clinical decision making . J Clin Oncol . 2005 ; 23 : 7594-603 .
- [ 44 ] Kao , J . M . , A . McMillan , and P . L . Greenberg , International MDS risk analysis workshop ( IMRAW ) /IPSS reanalyzed : impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes . Am J Hematol . 2008 ; 83 : 765-70 .
- [ 45 ] Germing , U . , N . Gattermann , C . Strupp , M . Aivado , and C . Aul , Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes:a retrospective analysis of 1600 patients . Leuk Res . 2000 ; 24 : 983-92 .
- [ 46 ] Kosmider , O . , V . Gelsi-Boyer , M . Cheok , S . Grabar , V . Della-Valle , F . Picard , et al . , TET 2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes( MDSs ) . Blood . 2009 ; 114 : 3285-91 .
- [ 47 ] Sorrow , M . L . , M . B . Maris , R . Storb , F . Baron , B . M . Sandmaier , D . G . Maloney , et al . , Hematopoietic cell transplantation ( HCT )-specific comorbidity index : a new tool for risk assessment before allogeneic HCT . Blood . 2005 ; 106 : 2912-9 .
- [ 48 ] Etienne , A . , B . Esterni , A . Charbonnier , M . J . Mozziconacci , C . Arnoulet , D . Coso , et al . , Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia . Cancer . 2007 ; 109 : 1376-83 .
- [ 49 ] Wang , R . , C . P . Gross , S . Halene , and X . Ma , Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes . Leuk Res . 2009 ; 33 : 1594-8 .
- [ 50 ] Zipperer , E . , D . Pelz , K . Nachtkamp , A . Kuendgen , C . Strupp , N . Gattermann , et al . , The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome . Haematologica . 2009 ; 94 : 729-32 .
- [ 51 ] Sperr , W . R . , F . Wimazal , M . Kundi , C . Baumgartner , T . Nosslinger , A . Makrai , et al . , Comorbidity as prognostic variable in MDS:comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group . Ann Oncol . 2010 ; 21 : 114-9 .
- [ 52 ] Della Porta , M . G . and L . Malcovati , Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome . Haematologica . 2009 ; 94 : 602-6 .
- [ 53 ] Kantarjian , H . , S . O'Brien , F . Ravandi , J . Cortes , J . Shan , J . M . Bennett , 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 : 1351-61 .
- [ 54 ] 日本造血細胞移植学会 , 造血細胞移植ガイドライン 骨髓異形成症候群 ( 成人 ) JSHCT monograph vol 18 . 2009 .
- [ 55 ] Alessandrino , E . P . , S . Amadori , G . Barosi , M . Cazzola , A . Grossi , L . N . Liberato , 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 : 1286-306 .

- [ 56 ] Bowen , D . , D . Culligan , S . Jowitt , S . Kelsey , G . Mufti , D . Oscier , et al . , Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes . Br J Haematol . 2003 ; 120 : 187-200 .
- [ 57 ] NCCN , *Clinical Practice Guidelines in Oncology . Myelodysplastic syndromes V 2* . 2010 .
- [ 58 ] Oosterveld , M . , S . H . Wittebol , W . A . Lemmens , B . A . Kiemeneij , A . Catik , P . Muus , 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 : 81-9 .
- [ 59 ] Haase , D . , U . Germing , J . Schanz , M . Pfeilstocker , T . Nosslinger , B . Hildebrandt , 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 : 4385-95 .
- [ 60 ] 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 .
- [ 61 ] Hellstrom-Lindberg , E . , T . Ahlgren , Y . Beguin , M . Carlsson , J . Carneskog , I . M . Dahl , 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 .
- [ 62 ] Musto , P . , F . Lanza , E . Balleari , A . Grossi , A . Falcone , G . Sanpaolo , et al . , Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes . Br J Haematol . 2005 ; 128 : 204-9 .
- [ 63 ] Park , S . , S . Grabar , C . Kelaidi , O . Beyne-Rauzy , F . Picard , V . Bardet , et al . , Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF : the GFM experience . Blood . 2008 ; 111 : 574-82 .
- [ 64 ] Jadersten , M . , L . Malcovati , I . Dybedal , M . G . Della Porta , R . Invernizzi , S . M . Montgomery , et al . , Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome . J Clin Oncol . 2008 ; 26 : 3607-13 .
- [ 65 ] Raza , A . , J . A . Reeves , E . J . Feldman , G . W . Dewald , J . M . Bennett , H . J . Deeg , et al . , Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent , low-risk , and intermediate- 1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5 q . Blood . 2008 ; 111 : 86-93 .
- [ 66 ] Harada , H . , M . Watanabe , K . Suzuki , S . Yanagita , T . Suzuki , Y . Yoshida , et al . , Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate- 1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5 q abnormality . Int J Hematol . 2009 ; 90 : 353-60 .
- [ 67 ] Ishikawa , T . , K . Tohyama , S . Nakao , Y . Yoshida , M . Teramura , T . Motoji , 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 : 150-7 .
- [ 68 ] Molldrem , J . J . , E . Leifer , E . Bahceci , Y . Sauntharajah , M . Rivera , C . Dunbar , et al . , Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes . Ann Intern Med . 2002 ; 137 : 156-63 .
- [ 69 ] Steensma , D . P . , A . Dispenzieri , S . B . Moore , G . Schroeder , and A . Tefferi , Antithymocyte globulin

- has limited efficacy and substantial toxicity in unselected anemic patients with myelodysplastic syndrome .  
Blood . 2003 ; 101 : 2156-8 .
- [ 70 ] Sloand , E . M . , C . O . Wu , P . Greenberg , N . Young , and J . Barrett , Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy . J Clin Oncol . 2008 ; 26 : 2505-11 .
- [ 71 ] Silverman , L . R . , E . P . Demakos , B . L . Peterson , A . B . Kornblith , J . C . Holland , R . Odchimar-Reissig , 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 : 2429-40 .
- [ 72 ] Gotze , K . , U . Platzbecker , A . Giagounidis , D . Haase , M . Lubbert , C . Aul , et al . , Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes( MDS ):practical recommendations of the German MDS Study Group . Ann Hematol . 2010 ; 89 : 841-50 .
- [ 73 ] Borgna-Pignatti , C . , M . Franchini , G . Gandini , A . Vassanelli , M . De Gironcoli , and G . Aprili , Subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients affected by onco-hematologic diseases and iron overload . Haematologica . 1998 ; 83 : 788-90 .
- [ 74 ] 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．
- [ 75 ] Kantarjian , H . , P . Fenaux , M . A . Sekeres , P . S . Becker , A . Boruchov , D . Bowen , et al . , Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia J Clin Oncol . 2010 ; 28 : 437-44 .
- [ 76 ] Negrin , R . S . , D . H . Haeuber , A . Nagler , Y . Kobayashi , J . Sklar , T . Donlon , et al . , Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor . Blood . 1990 ; 76 : 36-43 .
- [ 77 ] Cutler , C . S . , S . J . Lee , P . Greenberg , H . J . Deeg , W . S . Perez , C . Anasetti , 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 : 579-85 .
- [ 78 ] Sierra , J . , W . S . Perez , C . Rozman , E . Carreras , J . P . Klein , J . D . Rizzo , et al . , Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia . Blood . 2002 ; 100 : 1997-2004 .
- [ 79 ] 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．
- [ 80 ] Bornhauser , M . , B . Storer , J . T . Slattery , F . R . Appelbaum , H . J . Deeg , J . Hansen , et al . , Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells . Blood . 2003 ; 102 : 820-6 .
- [ 81 ] Anderson , J . E . , F . R . Appelbaum , G . Schoch , T . Gooley , C . Anasetti , W . I . Bensinger , et al . , Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia : a comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors . Blood . 1996 ; 87 : 51-8 .
- [ 82 ] Deeg , H . J . , H . M . Shulman , J . E . Anderson , E . M . Bryant , T . A . Gooley , J . T . Slattery , et al . , Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age . Blood . 2000 ; 95 : 1188-94 .

- [ 83 ] Nevill , T . J . , H . C . Fung , J . D . Shepherd , D . E . Horsman , S . H . Nantel , H . G . Klingemann , et al . , Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation . *Blood* . 1998 ; 92 : 1910-7 .
- [ 84 ] Anderson , J . E . , T . A . Gooley , G . Schoch , C . Anasetti , W . I . Bensinger , R . A . Clift , et al . , Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia : evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy . *Blood* . 1997 ; 89 : 2578-85 .
- [ 85 ] Kantarjian , H . , M . Beran , J . Cortes , S . O'Brien , F . Giles , S . Pierce , 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 : 1099-109 .
- [ 86 ] Morita , Y . , A . Kanamaru , Y . Miyazaki , D . Imanishi , F . Yagasaki , M . Tanimoto , 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 .
- [ 87 ] Fenaux , P . , G . J . Mufti , E . Hellstrom-Lindberg , V . Santini , C . Finelli , A . Giagounidis , et al . , Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes : a randomised , open-label , phase III study . *Lancet Oncol* . 2009 ; 10 : 223-32 .
- [ 88 ] Scott , B . L . and E . Estey , Management of myelodysplastic syndromes:2008 update . *Oncology ( Williston Park )* . 2008 ; 22 : 1344-52 .
- [ 89 ] Okamoto , T . , A . Kanamaru , C . Shimazaki , T . Motoji , Y . Takemoto , M . Takahashi , 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 : 200-5 .
- [ 90 ] Ooi , J . , T . Iseki , S . Takahashi , A . Tomonari , K . Ishii , K . Takasugi , et al . , Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome . *Blood* . 2003 ; 101 : 4711-3 .
- [ 91 ] Ichinohe , T . , T . Uchiyama , C . Shimazaki , K . Matsuo , S . Tamaki , M . Hino , 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 : 3821-8 .
- [ 92 ] de Lima , M . , A . Anagnostopoulos , M . Munsell , M . Shahjahan , N . Ueno , C . Ippoliti , 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 : 865-72 .
- [ 93 ] Martino , R . , S . Iacobelli , R . Brand , T . Jansen , A . van Biezen , J . Finke , 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 : 836-46 .
- [ 94 ] Gondek , L . P . , R . Tiu , C . L . O'Keefe , M . A . Sekeres , K . S . Theil , and J . P . Maciejewski , Chromosomal lesions and uniparental disomy detected by SNP arrays in MDS , MDS/MPD , and MDS-derived AML . *Blood* . 2008 ; 111 : 1534-42 .

- [ 95 ] Wells , D . A . , M . Benesch , M . R . Loken , C . Vallejo , D . Myerson , W . M . Leisenring , et al . , Myeloid and monocytic dyspoiesis as determined by flow cytometric scoring in myelodysplastic syndrome correlates with the IPSS and with outcome after hematopoietic stem cell transplantation . Blood . 2003 ; 102 : 394-403 .
- [ 96 ] Rose , C . , S . Brechignac , D . Vassilief , O . Beyne-Rauzy , A . Stamatoullas , D . Larbaa , et al . , Positive impact of iron chelation therapy ( CT ) on survival in regularly transfused MDS patients . A prospective analysis by the GFM . Blood . 2007 ; 110 : 80a- 1 a .
- [ 97 ] Soriano , A . O . , R . Champlin , G . McCormick , S . Giralt , P . Thall , K . Komanduri , et al . , Maintenance therapy with 5 -azacytidine ( 5 -AC ) after allogeneic stem cell transplantation ( allo-SCT ) for acute myelogenous leukemia ( AML ) and high-risk myelodysplastic 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 22 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 讓 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

### 【メンバー】

西村 純一 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学  
木下タロウ 大阪大学学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野  
中尾 眞二 金沢大学大学院医薬保健研究域医学系細胞移植学  
岡本真一郎 慶應義塾大学医学部血液内科  
中熊 秀喜 和歌山県立医科大学輸血・血液疾患治療部（血液内科）  
千葉 滋 筑波大学大学院人間総合科学研究科  
疾患制御医学専攻 血液病態制御医学分野  
七島 勉 福島県立医科大学 循環器・血液内科  
川口 辰哉 熊本大学医学部附属病院感染免疫診療部  
二宮 治彦 筑波大学大学院人間総合科学研究科  
疾患制御医学専攻血液病態医学分野医療科学  
金丸 昭久 近畿大学医学部 内科学教室 血液内科部門

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  
研究代表者 小澤敬也

平成 23 年（2011 年） 3 月



1. 緒 言.....	103
1) はじめに.....	103
2) 作成法.....	103
(1) 構成メンバー.....	103
(2) 信頼度(エビデンスレベル).....	103
2. 定義(疾患概念).....	104
3. 診断基準.....	104
病型分類.....	104
4. 重症度分類.....	105
5. 疫 学.....	106
1) 発生頻度.....	106
2) 臨床病歴と自然歴.....	107
3) 自然寛解.....	108
4) 死因.....	108
5) 生存期間.....	109
6) 長期予後.....	109
6. 病因・病態.....	110
1) 溶血機序.....	110
2) 病因遺伝子.....	111
3) PNHクローン拡大機序.....	112
7. 症状および臨床経過.....	114
1) 溶血(ヘモグロビン尿)および関連事項.....	114
2) 造血不全.....	114
3) 異常造血(MDSあるいは白血病への移行).....	115
4) 血栓症.....	115
5) 感染症.....	117
8. 検 査.....	117
1) フローサイトメトリー.....	117
(1) PNHタイプ血球の検出法.....	117
(2) PNHタイプ血球の推移と臨床症状.....	119
(3) 微少PNHタイプ血球の意義.....	121
9. 治療指針.....	122
1) 治療薬・治療法.....	123
(1) エクリズマブ.....	123
(2) 副腎皮質ステロイド薬.....	124
(3) 輸血療法.....	124
(4) 鉄剤・葉酸.....	124

目 次

---

(5) ハプトグロビン.....	125
(6) 免疫抑制剤.....	125
(7) G-CSF.....	125
(8) 蛋白同化ステロイド薬.....	126
(9) 造血幹細胞移植.....	126
(10) 血栓溶解剤・ヘパリン.....	127
(11) ワルファリン.....	127
2) 治療の参照ガイド.....	128
(1) 妊娠の参照ガイド.....	128
(2) 小児患者の参照ガイド.....	129
参考文献.....	129

## 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*PIG-A*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つてよいであろう。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<sup>0)</sup>。

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、小澤班に引き継がれ(平成17年度～22年度)、平成20年3月の部分改訂を経て、6年間の調査研究活動を総括する意味合いも込めて平成23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、上記研究班と重点研究「不応性貧血の治癒率向上を目指した分子・免疫病態研究班」(班長 小川誠司)との平成22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がよくデザインされた準実験的研究によるエビデンス
Level III	よくデザインされた非実験的記述的研究による ( 比較研究や相関研究, ケースコントロール研究など ) エビデンス
Level IV	専門家委員会の報告や意見, あるいは権威者の臨床経験によるエビデンス

2 . 定義 ( 疾患概念 )

発作性夜間ヘモグロビン尿症 ( paroxysmal nocturnal hemoglobinuria , PNH ) は、 *PIG-A* 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22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。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 . 以下の検査所見によって診断を確実なものとする。

- 1 ) グリコシルホスファチジルイノシトール ( GPI ) アンカー型膜蛋白の欠損血球 ( PNHタイプ血球 ) の検出と定量
- 2 ) 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等による他の骨髄不全疾患の判定

4 . 以下によって病型分類を行う。

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 ) PNHタイプ血球陽性の骨髄不全症 ( 溶血所見は明らかでないPNHタイプ血球陽性の骨髄不全症は、下記のように呼び、臨床的PNHとは区別する )

- (1) PNHタイプ血球陽性の再生不良性貧血
- (2) PNHタイプ血球陽性の骨髄異形成症候群
- (3) PNHタイプ血球陽性の骨髄線維症、など

5 . 参 考

- 1 ) PNHは溶血性貧血と骨髄不全症の側面を併せ持つ造血幹細胞異常による疾患である。骨髄不全型PNHは、再生不良性貧血 - PNH症候群によって代表される。
- 2 ) PNHタイプ血球の検出と定量には、抗CD55および抗CD59モノクローナル抗体またはFLAERを用いたフローサイトメトリー法が推奨される。PNHタイプ好中球比率はしばしばPNHタイプ赤血球のそれより高値を示す。
- 3 ) 溶血所見として、肉眼的ヘモグロビン尿、網赤血球増加、血清LDH値上昇、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タイプ赤血球が1 ~ 10%であれば、溶血所見を認めることが多い。

4 . 重症度分類 ( 平成22年度改訂 )

古典的PNH

軽 症	下記以外
中等症	ヘモグロビン濃度 10 g/dl未満 があり 恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり溶血発作を繰り返す あるいは 血栓症の既往がある
重 症	ヘモグロビン濃度 7 g/dl未満 があり 定期的な赤血球輸血を必要とする あるいは 血栓症の合併がある

注 1 繰り返す溶血発作とは発作により輸血が必要となったり入院が必要となる状態を指す。

注 2 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 3 重症ではエクリズマブの絶対適応、中等症では相対的適応と考えられる。

骨髄不全型PNH

軽 症	下記以外
中等症	以下の2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/ $\mu$ L未満 血小板 50,000/ $\mu$ L未満
重 症	以下の2項目以上を満たす ヘモグロビン濃度 7 g/dL未満 または 定期的な赤血球輸血を必要とする 好中球 500/ $\mu$ L未満 血小板 20,000/ $\mu$ L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。

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<sup>1)</sup>【 〽️】。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<sup>2)</sup>【 〽️】。性別では欧米およびわが国では男女比がほぼ1:1であるが、中国やタイなどのアジア諸国では圧倒的に男性に多いと報告されている（表1）。これらの地域はAAの多発地帯でもあり、これらの病因（環境、経済要因を含む）と何らかの関連があるのかもしれない。

表1 PNH発症の地域的性差の比較

著者	国	症例数	男性数/女性数	男女比
Le X et al 2)	中国	476	400/76	5.3
Huang WX et al 3)	中国	128	96/32	3.0
Kruatrache M et al 4)	タイ	85	62/23	2.7
Hillmen P et al 5)	イギリス	80	33/47	0.7
Socie G et al 6)	フランス	220	100/120	0.8
Nishimura J et al 7)	アメリカ	176	77/99	0.8
	日本	209	118/91	1.3
Fujioka S et al 8)	日本	133	73/60	1.2

診断時（初診時）年齢は、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45.1歳（range: 10-86）でアメリカが32.8歳（range: 4-80）に対して有意に高かった（図1）<sup>7)</sup>【 〽️】。フランスの報告では33歳<sup>6)</sup>【 〽️】、イギリスの報告では42歳<sup>5)</sup>【 〽️】、日本も一応この範疇には入っている。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。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<sup>9)</sup>【 〽️】、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のではないかと考えられる。

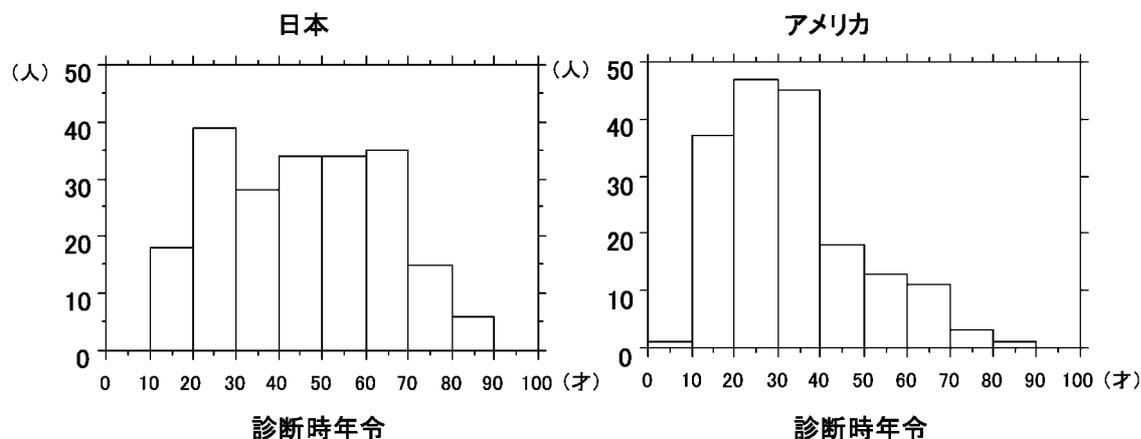


図1 日本とアメリカにおけるPNH患者の診断時年齢<sup>7)</sup>

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<sup>7)</sup> 【 】。

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<sup>7)</sup>

	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 <sup>9</sup> /L)	* 78.3 ± 6.2	195.3 ± 13.1
白血球数 ( X 10 <sup>6</sup> /L )	* 3475.3 ± 137.5	4947 ± 198.6
好中球数 ( X 10 <sup>6</sup> /L )	* 1781.6 ± 132.5	3005.1 ± 156.4
血小板数 ( X 10 <sup>9</sup> /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

り異常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はアメリカでより異常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<sup>7)</sup>【 〇】。

表3 日本とアメリカにおける臨床経過<sup>7)</sup>

	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)
骨髓異形成症候群	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。

### 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<sup>5)</sup>【 〇】、フランスの報告<sup>6)</sup>【 〇】でも当班の日米比較調査<sup>7)</sup>【 〇】でもせいぜい5%までであった。これは、診断基準の曖昧さとあいまって、さらに寛解基準の曖昧さが事を複雑にしており、これらの国際的な基準の整備が急務である。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<sup>5)</sup>。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<sup>8)</sup>。

### 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<sup>7)</sup>【 〇】。

表4 日本とアメリカにおける死因別統計<sup>7)</sup>

	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)
骨髓異形成症候群/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）<sup>2,7,9</sup>。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<sup>5-7</sup>。

#### 5) 生存期間

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<sup>7</sup>【 表5】。

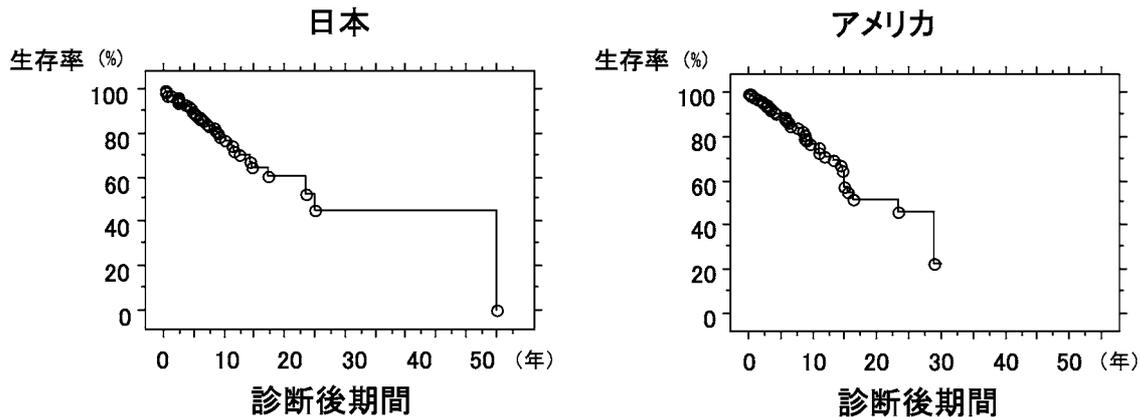


図2 日本とアメリカにおける診断後の生存率曲線（Kaplan-Meier法）<sup>7</sup>【 表5】

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。しかしながら、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）<sup>6</sup>【 表5】、イギリス（10.0年）<sup>5</sup>【 表5】、日本（16.0年）<sup>9</sup>【 表5】、アメリカ小児例（13.5年）<sup>10</sup>【 表5】）。

#### 6) 長期予後

フランスの予後因子の多変量解析（220例）によると、血栓症の発症（相対死亡危険率（RR）=10.2）、汎血球減少症への進展（RR=5.5）、MDS/急性白血病（acute leukemia, AL）の発症（RR=19.1）、診断時年齢55才以上（RR=4.0）、複数の治療必要症例（RR=2.1）、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<sup>6</sup>【 表5】。また一方で、AAから発症のPNHは予後良好であった（RR=0.32）。これらの患者は典型的には免疫抑制剤により一旦造血能が回復しており、その後PNHクローンが出現してることが多く、クローンの比率は総じて低い。すなわちPNH症状、造血不全症状いずれも緩徐な経過をとり得るのだろうと推察される。また診断時に既に血栓症の既往のある患者の4年生存率は40%と低く、このような症例では診断時から造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation: HST）を念頭にドナー検索を開始することが推奨される。しかしながらアジア例では欧米例ほど血栓症が多くなく、その一方で造血不全症状が強いなどの特徴があり、欧米の報告をそのまま適応できないことも頭の片隅に入れておかなければならない。

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、診断時年齢50才以上、診断時重症白血球（好中球）減少症、重症感染症の合併であった（表5）<sup>7</sup>【 表5】。米国例のみの因子は、診断時血栓症の既往、診断時MDSの既往、血栓症の発症で、本邦例のみの因子は、MDSの発症、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<sup>7)</sup>

	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
骨髓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
骨髓異形成症候群	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<sup>11)</sup>、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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>、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<sup>14,15)</sup>、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<sup>16,17)</sup>、PNHの溶血は補体制御因子の欠損によることが判明した。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するのに対し<sup>18)</sup>、CD59はC9 に作用して膜侵襲複合体 (membrane attack complex, MAC) の形成を阻害する (図3) <sup>19,20)</sup>。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<sup>21)</sup>。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<sup>22)</sup>。これらのことから、PIG-A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<sup>23)</sup>。

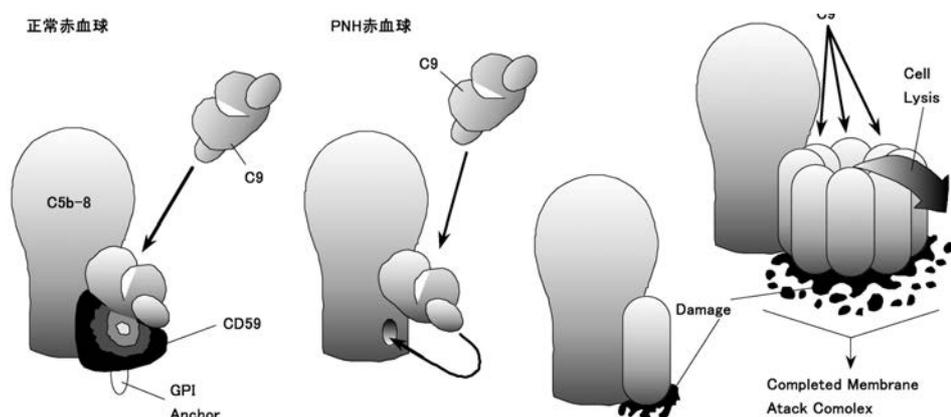


図3 補体溶血のメカニズム

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<sup>24)</sup>、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<sup>25)</sup>。

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<sub>2</sub>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<sup>26) 27)</sup>、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<sup>28)</sup>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<sup>29) 30)</sup>、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<sup>31)</sup>、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<sup>32) 32a) 32b)</sup>、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 (PIG-A)*をPNHの責任遺伝子として報告した<sup>33-35)</sup>。現在までに報告された各国のPNH147例全例で、178の*PIG-A*変異が同定されている（図4）<sup>36)</sup>。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）。

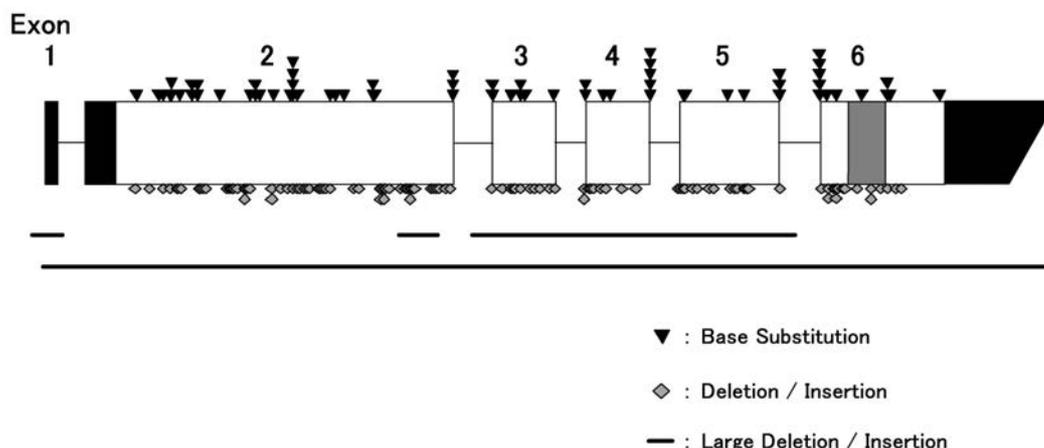


図4 各国のPNH患者147例で同定された178の*PIG-A* 遺伝子変異の分布<sup>36)</sup>

表6 各国のPNH患者147例で同定された178の*PIG-A* 遺伝子変異サマリー<sup>36)</sup>

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				
<b>Total</b>	<b>178</b>	<b>Total</b>	<b>178</b>	<b>Total</b>	<b>144</b>

nt=nucleotide

### 3) PNHクローン拡大機序

*PIG-A*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*Pig-a*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*PIG-A*変異だけでは不十分だと考えられる<sup>37-41)</sup>。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<sup>42)</sup>。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<sup>43-49)</sup>【 〇 】。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*PIG-A*変異が起こる(Step 1)、これは健常人でも比較的良好に起こっていることが最近示されているが<sup>50)</sup>、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(Step 2)。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、Step 2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(Step 3)。

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DR 2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<sup>51)</sup>【 〇 】。さらに、七島らは、日本のPNH 21症例を調べ、

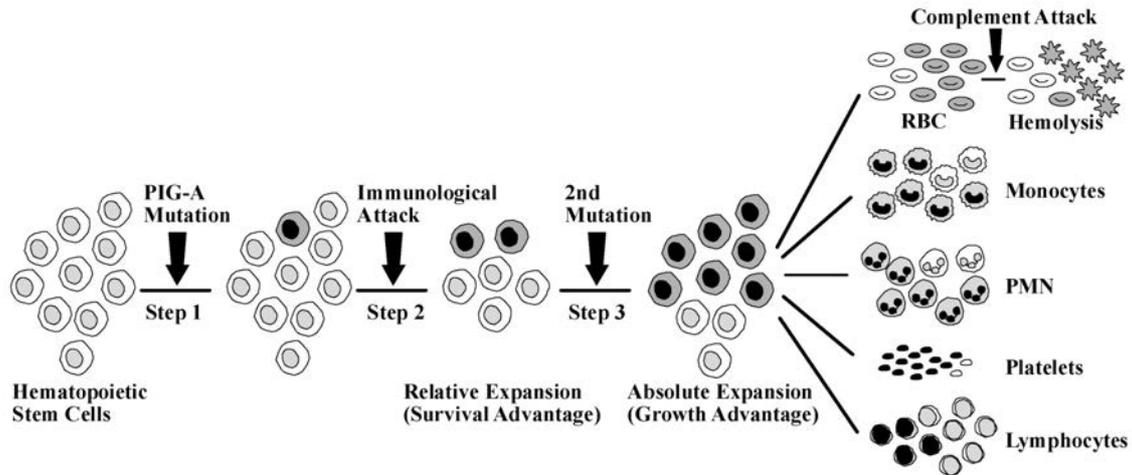


図5 PNHクローンの拡大機序 - 多段階説

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。

Step 1 : *PIG-A*変異が造血幹細胞に起こる

Step 2 : 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

Step 3 : 第2の異常によるPNH幹細胞のクローン性拡大

DR 2 に含まれる遺伝子型のうちDRB 1 \*1501とDRB 1 \*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<sup>52)</sup>【 〽️】。また、これらの症例のうち、13例はDRB 1 \*1501-DQA 1 \*0120-DQB 1 \*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DRB 1 \*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<sup>53)</sup>【 〽️】。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がコファクター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<sup>54)</sup>。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<sup>55)</sup>。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<sup>55a)</sup>、さらにULBPおよびMICA/Bを認識するNKG 2 D受容体陽性免疫細胞による造血障害が提唱されている<sup>55b)</sup>。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<sup>56)</sup>、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<sup>57)</sup>、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<sup>58, 59)</sup>。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<sup>60)</sup>、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患者の骨髓細胞において、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出した<sup>52)</sup>【 〽️】。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<sup>61)</sup>、Wareらは*human A1*、*hHR23B*、*Mcl-1*、*RhoA*遺伝子をそれぞれ報告している<sup>62)</sup>。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<sup>63)</sup>。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<sup>63a)</sup>。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<sup>64)</sup>、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。

## 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し透析が必要となる場合もある。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)<sup>7)</sup>【 表2】。

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9.7 g/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。

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れている。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<sup>65)</sup>。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、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<sup>65a)</sup>。

### 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<sup>42)</sup>。免疫抑制療法の進歩に伴い長期生存が可能となったAA患者の多くは、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<sup>66)</sup>、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<sup>67-69)</sup>。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<sup>43-45)</sup>。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<sup>46-48)</sup>。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、67~89%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<sup>49,70)</sup>。

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)<sup>7)</sup>【 〽️】。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考えられる<sup>71)</sup>【 〽️】。

### 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<sup>72)</sup>【 〽️】。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<sup>53)</sup>【 〽️】。

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<sup>7)</sup>【 〽️】。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と<sup>73)</sup>【 〽️】。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では骨髓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)<sup>7)</sup>【 〽️】。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<sup>74)</sup>【 〽️】。染色体検査が行われた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、一定期間の骨髓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）。発症後の合併症ならびに死因を含めた全経過でも、米国例の38%に対して、本邦例は10%と有意に低頻度であった（表7）。

表7 日本とアメリカにおける血栓症の頻度

	アメリカ (%)	日本 (%)	P値
Evidence of thrombosis	66/176 (37.5)	21/209 (10.0)	<0.0001
Thrombosis at diagnosis	34/176 (19.3)	13/209 (6.2)	<0.0001
Thrombosis as a complication	56/176 (31.8)	9/209 (4.3)	<0.0001
Thrombosis as a cause of death	16/38 (42.1)	3/38 (7.9)	0.0006

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えない。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<sup>75)</sup>。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<sup>76)</sup>。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<sup>77)</sup>。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、今回の日米比較により、血栓症を経過中に発症した米国例では発症しない例に比べ、明らかに赤血球と好中球分画のPNH細胞の割合が高かった（図6）<sup>77)</sup>【 〽️】。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り、同様の結果が別々の施設からも報告されている<sup>78,79)</sup>。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<sup>107,109)</sup>【 〽️】。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。

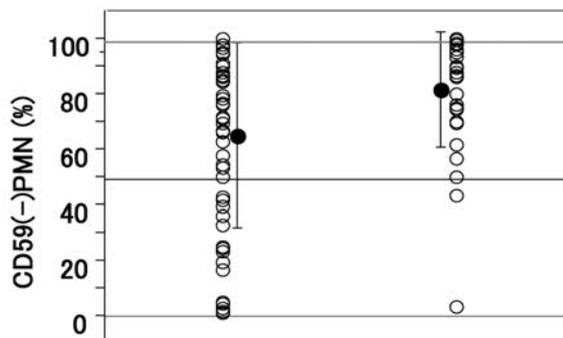


図6 アメリカPNH患者の好中球CD59欠損率と血栓症<sup>77)</sup>

## 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%）<sup>7【】</sup>。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、補体による溶血度を測定する検査である<sup>80</sup>。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<sup>81</sup>。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、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<sup>82</sup>、かなりの症例で補体感受性赤血球（type II）と正常赤血球（type I）との中間の感受性を持つ赤血球（type III）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PIG-A遺伝子変異の解析からもこのことが支持されている<sup>36</sup>。

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が患者赤血球で欠損していることが明らかになり<sup>14,15</sup>、続いてCD59の欠損も判明し<sup>16,17</sup>、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8に示す。

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、CD55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Type II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<sup>83,84</sup>。GPI欠損細胞の割合は各血球系統でまちまちであるが、一般的には好中球、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<sup>85</sup>。実際に日米比較でも、初回解析時（診断時）のCD59の欠損率は、日本では好中球で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）<sup>7【】</sup>。アメリカでは好中球で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

表 8 PNH血球で欠損しているGPI-AP

蛋白	発現分布
<b>補体制御因子</b>	
Decay accelerating factor (DAF, CD55)	A11
Membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL, CD59, MAC1F, HRF20)	A11
<b>酵素</b>	
Acetylcholinesterase (AchE)	E
Neutrophil alkaline phosphatase (NAP)	G
5'-ectonucleotidase (CD73)	L
ADP ribose hydrase (CD157, Ecto-enzyme)	Str, G, Mo
<b>レセプター</b>	
Fcγ receptor IIIB (CD16B)	G
Urokinase-type plasminogen activator receptor (UPAR, CD87)	G, Mo
Endotoxin binding protein receptor (CD14)	Mo, Ma
<b>接着因子</b>	
Lymphocyte function-associated antigen-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
<b>その他</b>	
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

(A11 : 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)

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、好中球、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好中球においてアメリカが有意に高かった(赤血球 ; P=0.03, 好中球 ; 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<sup>86)</sup>。すなわち、PNHタイプ血球を早期に検出するためには、末梢血好中球を用いることが推奨される。さらに、好中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。

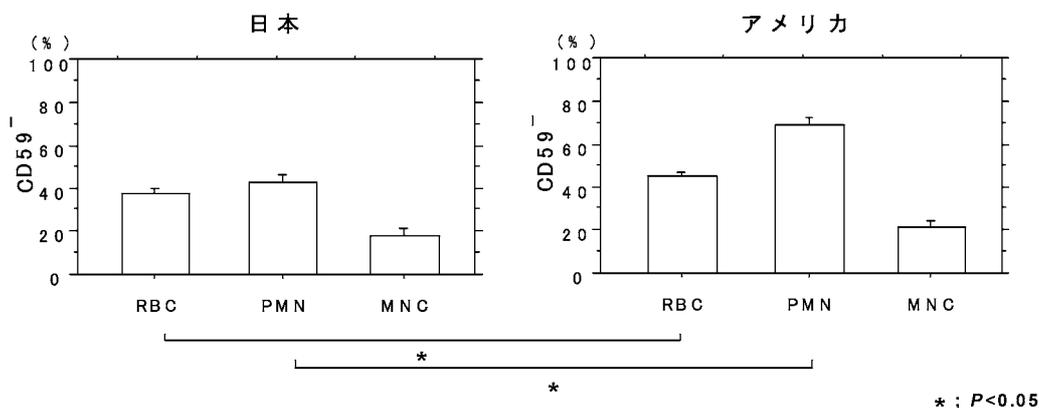


図 7 日本とアメリカのPNH患者における初回解析時のCD59欠損率<sup>7)</sup>

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<sup>53, 86a, b)</sup>。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<sup>86c)</sup>。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。この偽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<sup>86b)</sup>。このFLAERは、遺伝子組換えアエロリジンと呼ばれる蛍光細菌蛋白で、細胞表面上のGPI-APのアンカー部分に特異的に結合する<sup>0, 86d-g)</sup>。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ようにする。

## (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の、赤血球と好中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)<sup>7)</sup>【 1】。

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)<sup>7)</sup>【 1】。日本の赤血球と好中球における欠損率は、それぞれ初回解析時が $39.6 \pm 3.7\%$  (n=56)と $40.0 \pm 8.3\%$  (n=22)、最終解析時が $40.5 \pm 4.5\%$  (P=NS)と $50.7 \pm 8.6\%$  (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好中球においても、それぞれ初回解析時が $55.3 \pm 4.0\%$  (n=52)と $75.2 \pm 4.2\%$  (n=42)、最終解析時が $58.3 \pm$

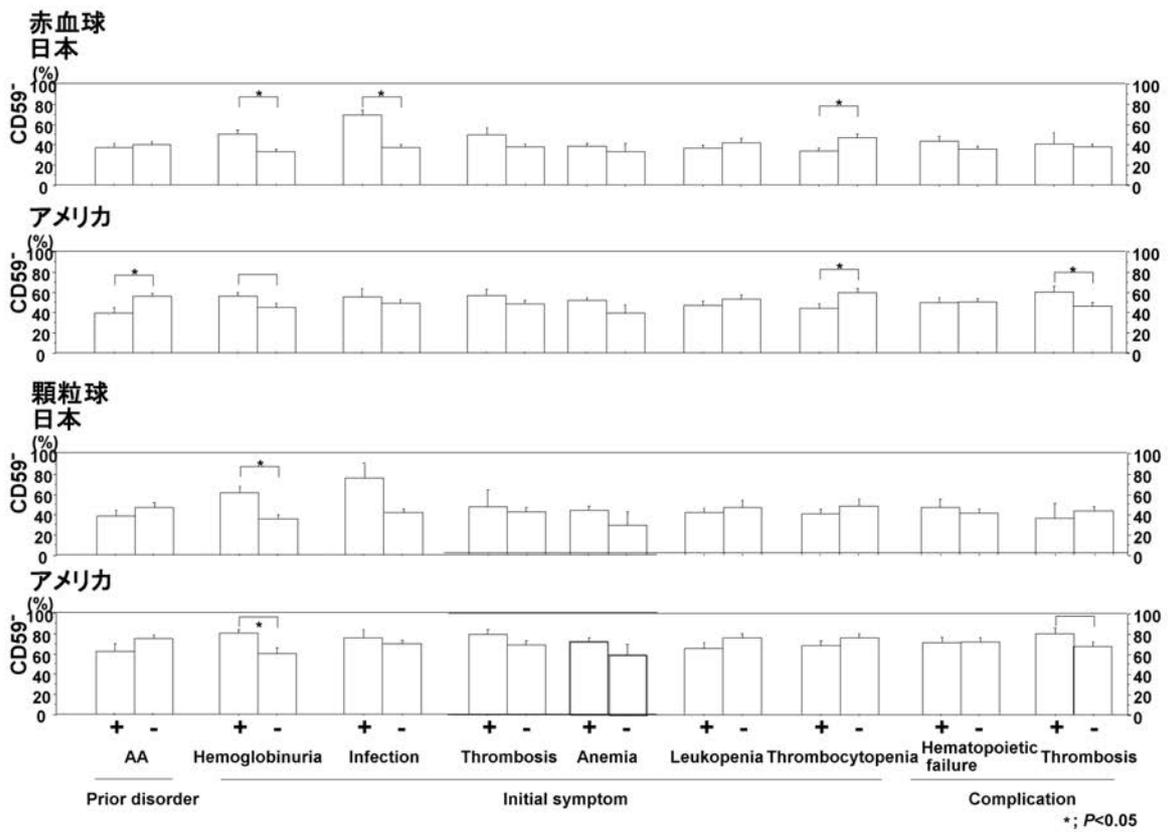


図8 日本とアメリカにおけるCD59欠損率と各種臨床所見<sup>7)</sup>

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%増加したのものから99%減少したのものまで、好中球で98%増加したのものから99%減少したのものまでであった。

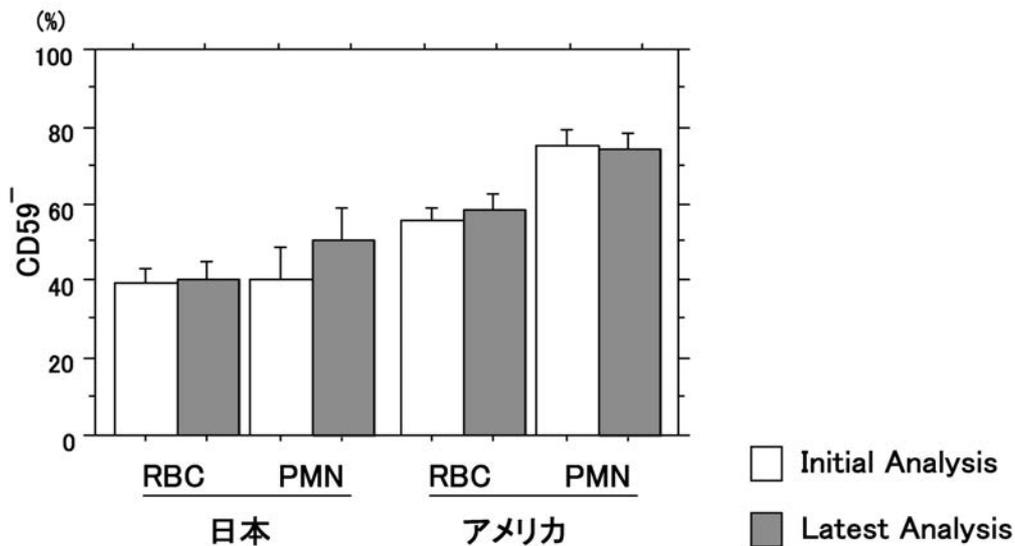


図9 日本とアメリカにおけるPNH患者のCD59欠損率の変遷<sup>7)</sup>

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ため、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 (hypo PNH) とそうでない症例 (de novo PNH) に分けて比較した時、好中球における欠損率の増減は、hypo PNHでは日本で $8.9 \pm 10.1\%$  (n=22) の減少、アメリカで $14.7 \pm 8.3\%$  (n=42) と減少したのに対し、de novo PNHでは日本で $21.8 \pm 9.7\%$  の増加、アメリカで $5.0 \pm 3.1\%$  増加した (図10)<sup>7)</sup>【 〇〇】。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<sup>71)</sup>。

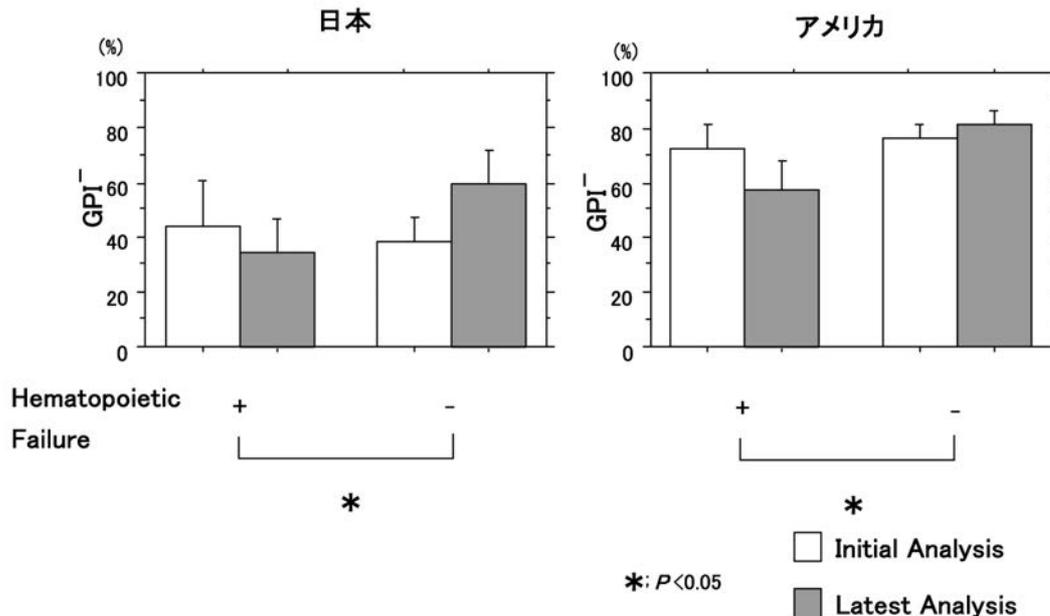


図10 日本とアメリカのPNH患者における造血不全合併の有無とCD59欠損率の変遷<sup>7)</sup>

### (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<sup>42)</sup>。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<sup>43-49)</sup>。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<sup>50)</sup>【 〇〇】。比較的PIG-A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PIG-A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PIG-A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PIG-A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が示されている<sup>86h)</sup>。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、元々骨髓中に存在する静止期のPIG-A変異幹細胞が、何らかの機序によって活性化された結果、造血に寄与するようになるとする考えもある<sup>86c)</sup>。

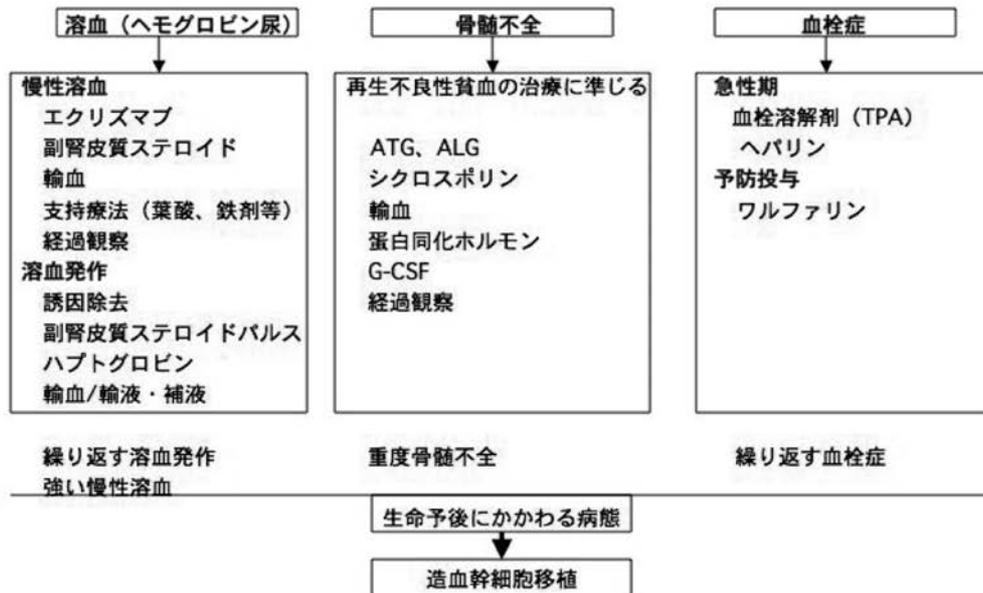
実際に、0.001%レベルの微少PNH血球を検出できる高感度のフローサイトメトリーを用いると、再生不良性貧血患者の50%、RAまたはRCMD患者の15%に0.003%以上のPNH型血球が検出される<sup>86a, c)</sup>。しかし、造血

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<sup>53)</sup>。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<sup>86)</sup>。

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最近の報告では、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<sup>86)</sup>。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、免疫病態による良性の骨髄不全を迅速に診断できる、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不良）、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、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。

9. 治療指針（フローチャート）



PNHの病態別治療方針

注1 溶血に対して副腎皮質ステロイド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、使用に当たっては十分に注意する必要がある。

## 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、少なくとも治療開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種する(保険未収載)。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週間後からは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<sup>107)</sup>、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<sup>110)</sup>、97例を対象としたオープンラベルの第III相試験SHEPHERD<sup>111)</sup>、国内の29例を対象としたオープンラベルの第I相試験(AEGIS)<sup>112)</sup>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抑制効果を、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2000 U/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300U/L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。この顕著な溶血抑制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抑制効果および患者QOLの改善効果は、全ての臨床試験で再現された【Ib】。さらに、一部の症例では血栓症発生リスクの軽減<sup>109)</sup>、慢性腎機能障害の改善<sup>113)</sup>、潜在的肺高血圧症の改善<sup>114)</sup>などの副次的効果が期待されることも明らかとなった。

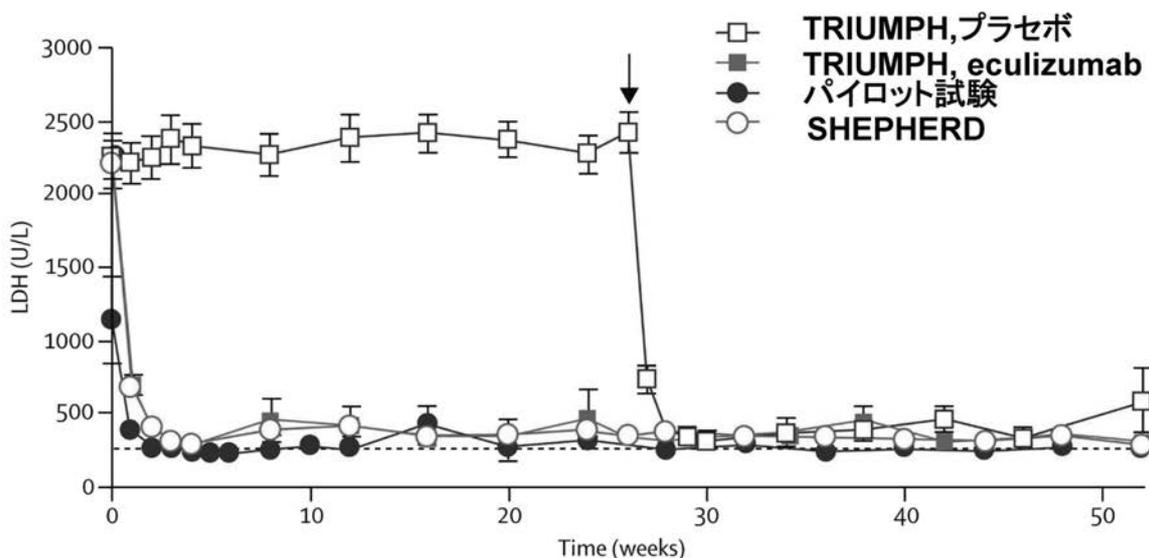


図11 エクリズマブによる血管内溶血(LDH)抑制効果

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。海外では、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<sup>115)</sup>。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への配慮も必要となろう。

## (2) 副腎皮質ステロイド薬

Issaragrisilらは、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PNH 19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ン 60 mg/日の隔日投与を行った<sup>87)</sup>。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例では赤血球輸血を必要としたものの、ヘモグロビン濃度の増加を認めた。しかし、1例もヘモグロビン濃度は正常のレベルには回復しなかった。PNHの診断からプレドニゾ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【 〇】。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の減少を観察している<sup>88)</sup>【 〇】。肉眼的ヘモグロビン尿を呈するPNH症例の一部においては、プレドニゾン投与が貧血の改善や肉眼的ヘモグロビン尿の頻度の減少に有効な場合が確かにあり、副作用に対する対策を十分に行い試みられても良い治療と思われる。しかし、一方、特に慢性期のプレドニゾンの使用に反対する専門家もいる事は事実である<sup>0)</sup>【 〇】。

副腎皮質ホルモンの大量投与（プレドニゾン30～60 mg/日）は溶血発作時において、その程度の軽減とその期間の短縮に有用とされる<sup>0, 89)</sup>【 〇】。ただし、溶血発作の誘因が感染症の場合、プレドニゾンの大量投与が感染症の増悪をもたらす可能性があるため、その投与には慎重に対処すべきである。

## (3) 輸血療法

溶血発作時の急速なヘモグロビン低下あるいは骨髄不全のために、高度な貧血をきたす場合は輸血を要することがある。輸血の際、血漿に含まれる補体や免疫グロブリンなどを除去した洗浄赤血球輸血が用いられてきたが、通常の赤血球輸血で実際に溶血をもたらせた事例は極めて少ないとの報告があり<sup>90)</sup>【 〇】、洗浄赤血球輸血が本当に必要であるか疑問視されている。一般的に用いられている赤血球濃厚液（RCC）は血漿成分が僅かなので、これで支障は生じないように思われる。溶血発作のコントロールが困難で輸血が必要な場合は、輸血を比較的少量に行ってヘモグロビンレベルを一定レベル以上に上昇させれば、異常PNH血球の産生が抑制され、正常赤血球の比率が相対的に増えて、溶血が軽減する効果が期待できるという考えもあるが、適正な輸血量に関しては十分に検証されていない。

## (4) 鉄剤・葉酸

溶血の強いPNHではヘモグロビン尿、ヘモジデリン尿を来し鉄を喪失するため、多くの症例で鉄欠乏状態となっている。したがって鉄剤の経口投与は有効と考えられるが、投与後にヘモグロビン尿が増悪する可能性があるため注意が必要である。これは、鉄剤投与により補体感受性の高いPNH赤血球の産生が亢進する

ためと考えられる。鉄剤投与は軽症例では差し控えるのが望ましいが、経過の長い症例や重症例では輸血量を軽減することが期待されるので投与すべきと考えられる。その際は少量から開始し、溶血の誘発を慎重に観察する必要がある。鉄剤投与により溶血が誘発される場合は、輸血によって赤血球産生を抑制しながら鉄を補充していくことも試みてよい。溶血の強いPNHでは、恒常的に赤血球産生が亢進しているため、葉酸の投与も必要であろう。

#### (5) ハプトグロビン

PNH溶血の急性期（溶血発作時）に使用する。通常、成人では1回4000単位を緩徐に静脈内へ点滴注射する。原則として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・除去することができないので、投与後の経過を十分に観察する。分娩後の溶血発作や溶血発作による急性腎不全に対してハプトグロビン投与が有効であったとする報告がある<sup>90a, b)</sup>【 〽️】。

#### (6) 免疫抑制剤

PanquetteらはPNH 7例（骨髄不全型 3例、古典的PNH 4例）を対象としてATG 20 mg/kg/dayを8日間投与し、反応群と不反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）<sup>91)</sup>。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 $<30 \times 10^9/L$ 、網状赤血球数 $<100 \times 10^9/L$ 、LDH $<1,000 IU/L$ 、総ビリルビン $<17 \text{ mmol/L}$ 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【 〽️】。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<sup>92, 92a, b)</sup>、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<sup>92)</sup>【 〽️】。仲宗根らは古典的PNH 3例に対してATG 15 mg/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<sup>92c)</sup>。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【 〽️】。PNHに対して免疫抑制療法（特にATG/ALG）による治療を行う場合、原因不明の重篤な溶血発作を起こすことがある点に注意すべきである<sup>92d)</sup>【 〽️】。たとえ骨髄不全型PNH症例であっても、補体感受性赤血球の割合が高い際には、ATG/ALGの投与には細心の注意を払う必要がある。

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<sup>92b)</sup>【 〽️】。本併用療法は一つのオプションとして考えて良いかも知れない。

骨髄不全型PNHで、かつ補体感受性赤血球の割合が10%以下の症例では、免疫抑制療法は奏効率が高いばかりでなく、比較的安全に行える治療法と考えられる<sup>92e)</sup>【 〽️】。

#### (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、PNH 2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<sup>92f)</sup>【 〽️】。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<sup>92g)</sup>【 〽️ b】。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<sup>92h)</sup>【 〽️】。G-CSFは感染症を合併した症例や反復性の感染症を引き起こす好中球減少を伴う症例において試みて良い薬剤と思われる。

#### (8) 蛋白同化ステロイド薬

蛋白同化ステロイド薬は骨髓低形成を呈するPNHに有効であるといわれており、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<sup>89, 93)</sup>【 〽️】。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20～30 mg/日、3-4週は15～20 mg/日、それ以降は5～15 mg/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<sup>94)</sup>【 〽️】。

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事も重要である<sup>88)</sup>。Danazoleは副腎皮質ステロイド薬やFluoxymesteroneが無効のPNH症例に有効だとする報告（5例中4例で貧血や血小板減少の改善）があり<sup>95)</sup>【 〽️】、他の蛋白同化ステロイド薬が無効であったPNH例に対して試みる価値がある薬剤と思われるが、今後データの集積が必要である。

#### (9) 同種・同系造血幹細胞移植（HSCT）

エクリズマブ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、これまでの治療成績を表9に示す。これまでのPNHに対するHSCTの報告の殆どは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、骨髓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<sup>96)</sup>【 〽️】。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こと、血栓症の既往のある症例は除外して骨髓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、alternative donors（臍帯血を除く）を用いたHSCTのより良好な移植成績も報告されている<sup>98)</sup>【 〽️】。

HLA適合同胞あるいは非血縁者をドナーとしたreduced-intensity HSCT (RIST) /骨髓非破壊的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<sup>99-101)</sup>【 〽️】。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<sup>100)</sup>【 〽️】。

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骨髓破壊的移植かRIST、血栓症やその他の合併症を認める症例ではRIST/NMSTが妥当な選択であること、(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、それ以外の場合は臍帯血を除くalternativeドナーからの移植も妥当な選択であること、(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。

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、移植の適応は慎重に検討されなければならない。現時点では、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である。現実的には、このような長期予後不良と考えられる病態の早期に移植を位置付けることが望ましい。

しかし、エクリズマブの導入によって、この移植適応（理由）は「エクリズマブの効果が不十分で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なエクリズマブ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。

表9 PNHに対する造血幹細胞移植成績

著者	患者数	ドナー	生存者数	
Szer J et al102)	4	HLA 適合同胞	3	3
		一卵性同胞	1	1
Antin JH et al103)	4	HLA 適合同胞	4	4
Kolb HJ et al104)	2	HLA 適合同胞	1	1
		一卵性同胞	1	1
Kawahara K et al105)	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 al106)	16	HLA 適合同胞	16	9
Saso R et al96)	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 al97)	7	HLA 適合同胞	7	7
Woodard P et al 98)	3	HLA 適合非血縁者	3	3
Suenaga K et al*99)	1	HLA 適合同胞	1	1
Takahashi Y et al*100)	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

\*骨髓非破壊的末梢血幹細胞移植、その他は全て骨髓移植

#### (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、エクリズマブ治療に参加した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<sup>109)</sup>。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ゲンアクチベーター）を考慮する<sup>0,106a,b)</sup>【III】。その際、骨髓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）<sup>78)</sup>。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受けなかった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【 a】。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<sup>106c)</sup>【 III】やMoyoら<sup>79)</sup>【 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性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<sup>78, 106c)</sup>。

静脈血栓症に対するワルファリンの予防投与はPNHクローンの割合が高いPNH症例ではワルファリンの投与と禁忌がない場合、出血傾向に十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<sup>109)</sup>【 a】。

## 2) 診療の参照ガイド

### (1) 妊娠の参照ガイド

PNH患者が妊娠すると、しばしば合併症を起こす。母胎における血栓症は憂慮される問題で、自然流産も起きる。PNH患者38人の報告では、合併症のない妊娠は1/3しかないが、生命を脅かすほどの合併症はまれであり、出生後の新生児の成長は良好のようである<sup>108)</sup>【 a】。日米の比較研究では、PNH患者の妊娠は危険であることが確認された。米国デューク大学病院では、5人のPNH妊婦が出産を経験したが、4人が妊娠中に血栓症を合併し、何も合併症を起こさなかったのはアジア（ベトナム）系の1人のみであった。一方、日本では8人のPNH妊婦から14人の赤ちゃんが生まれているが、米国の例とは対照的に、血栓症を合併したのはわずか1人のみであった<sup>7)</sup>【 a】。

妊娠を希望する場合は、事前に主治医とよく相談すべきである。なぜなら、年齢、全身状態、血栓症の既往、造血障害の程度、PNH細胞の量、溶血性貧血の重症度、そして、民族性などの諸因子が妊娠後の結果を左右するからである。

もし妊娠したならば、直ちに主治医に連絡すべきである。ちなみにPNH女性患者の15%は妊娠中に診断されている。PNHの妊婦は、血液専門医の協力のもと、経験豊かな産婦人科医の診察を受ける必要がある。一般に欧米ではヘパリン（低分子ヘパリンがよい）による血栓予防の治療が妊娠後直ちに開始され、分娩まで続けられる。分娩時はいったん中止されるが、分娩後に安全が確認され次第、直ちにヘパリンが再開され、通常は6週間ほど継続される。なお、分娩後（産褥期）はヘパリンの代わりにワルファリンを使用してもかまわないとされている。日本人では血栓症の発生は少ないので、血栓予防をどの程度行なうべきかは今後の課題であるが、補体感受性（PNH）赤血球の割合が高い患者さんは、欧米人の妊娠と同様の危険性を有する可能性も、血液専門医と十分に相談されることが望ましい。一般的には経膈分娩が推奨され、生まれた新生児には特に問題はない。

エクリズマブが開発され血栓予防効果が期待されるとなると、血栓症のリスクが高くなる妊婦に対する使用も今後の検討課題となってきた。血栓症の既往のあるPNH妊婦に対し、妊娠後期（30週）よりエクリズマ

ブの投与を開始し、双生児を無事帝王切開により出産したとの報告がされ<sup>116)</sup>、その後もエクリズマブを用いた妊娠、出産の報告が相次いでいる<sup>117,118)</sup>。ただエクリズマブは、カテゴリー Cに分類される薬剤であり、現時点ではむやみに妊婦に使用すべきではない。エクリズマブの多くの成分がヒトIgG2とIgG4に置換されており、IgG2は胎盤通過性がないことから、胎児への影響は最小限にとどまることが期待されるが、今後の症例蓄積と詳細な検討が待たれる<sup>117,119)</sup>。

## (2) 小児患者の参照ガイド

Wareらによる、1966年から1991年の間にデューク大学を受診した26例のアメリカ若年(21才以下)患者のまとめによると、4例(15%)のみが診断時にヘモグロビン尿を呈していた(アメリカ成人は50%)<sup>9)</sup>【 1】。15例(58%)が診断時に骨髄造血不全を伴っていたが、成人では25%に過ぎなかった。26例全例が、最終的に骨髄造血不全に陥った。8例(31%)が亡くなり、中央生存期間は13.5年であった。以上のように、アメリカ若年患者は成年患者に比し骨髄造血不全傾向が強く、重症である。したがって、早期にHSTを考慮すべきと結論しているが、我が国での成績はなく、本邦では必ずしもこういう傾向はないように思われる。

## 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) Huang WX. Clinical analysis of 128 cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Chinese J Intern Med* 23 : 359-361, 1984
- 4) Kruatrachue M, Wasi P, Na-Nakorn S. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Thailand with special reference to an association with aplastic anemia. *Brit J Haematol* 39 : 267-276, 1978
- 5) Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 333 : 1253-1258, 1995
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Fujioka S, Asai T. Prognostic features of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Acta Hematol JPN* 52 : 1386-1394, 1989

- 10) Ware RE , Hall SE , Rosse WF . Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence . N Engl J Med 325 : 991-996 , 1991
- 11) Gull WW . A case report of intermittent haematuria , with remarks . Guy's Hosp Rept 12 : 381-392 , 1866
- 12) Strubing P . Paroxysmale haemoglobinurie . Deutsche Med Wochenschrift 8 : 1-3 , 1882
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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

- 26) 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
- 27) Crosby WH . Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanisms . Blood 8 : 769-812 , 1953
- 28) Rosse WF ,Nishimura J .Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria:present state and future problems . Int J Hematol 77 : 113-120 , 2003
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 32a) 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 .
- 32b) 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 .
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) Nishimura J , Murakami Y , Kinoshita T . Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : An acquired genetic disease . Am J Hematol 62 : 175-182 , 1999
- 37) 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

- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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
- 42) Lewis SM , Dacie JV . The aplastic anaemia--paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome . *Br J Haematol* 13 : 236-251 , 1967
- 43) Schubert J , Vogt HG , Zielinska Skowronek M , Freund M , Kaltwasser JP , Hoelzer D , Schmidt RE . Development of the glycosylphosphatidylinositol-anchoring defect characteristic for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia . *Blood* 83 : 2323-2328 , 1994
- 44) 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
- 45) 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) Maciejewski JP , Follmann D , Nakamura R , Sauntharajah 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
- 52) Shichishima T , Okamoto M , Ikeda K , Kaneshige T , Sugiyama H , Terasawa T , Osumi K , Maruyama Y . HLA class II haplotype and quantitation of WT 1 RNA in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria . *Blood* 100 : 22-28 , 2002
- 53) 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
- 54) 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
- 55) 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
- 55a) 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
- 55b) Hanaoka N , Nakakuma H , Horikawa K , Nagakura S , Tsuzuki Y , Shimanuki M , Kojima K , Yonemura Y , Kawaguchi T . NKG 2 D-mediated immunity underlying paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related bone marrow failure syndromes . *Br J Haematol* 146 : 538-545 , 2009
- 56) 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
- 57) 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
- 58) 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
- 59) 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
- 60) 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
- 61) 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
- 62) 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
- 63) 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
- 63a ) 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
- 64 ) Teramoto H , Malek RL , Behbahani B , Castellone MD , Lee NH , Gutkind JS . Identification of H-Ras , RhoA ,  
Rac 1 and Cdc42 responsive genes . Oncogene 22 : 2689-2697 , 2003
- 65 ) 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
- 65a ) Cappelini MD .Coagulation in the pathophysiology of hemolytic anemias .Hematology 2007( Am Soc Hematol  
Educ Prog Book ) 74-78 , 2007
- 66 ) Kinoshita T , Inoue N . Relationship between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria . Int J  
Hematol 75 : 117-122 , 2002
- 67 ) Tichelli A , Gratwohl A , Wursch A , Nissen C , Speck B . Late haematological complications in severe aplastic  
anaemia . Br J Haematol 69 : 413-418 , 1988
- 68 ) 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
- 69 ) 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
- 70 ) 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
- 71 ) 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
- 72 ) 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
- 73 ) 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
- 74 ) Harris JW , Koscick R , Lazarus HM , Eshleman JR , Medof ME . Leukemia arising out of paroxysmal nocturnal  
hemoglobinuria . Leuk Lymphoma 32 : 401-426 , 1999
- 75 ) Hugel B , Socie G , Vu T , Toti F , Gluckman E , Freyssinet JM , Scrobhaci ML . Elevated levels of circulating  
procoagulant microparticles in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia .Blood 93:  
3451-3456 , 1999

- 76) 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
- 77) 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
- 78) Hall C ,Richards S ,Hillmen P . Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) . *Blood* 102 : 3587-3591 , 2003
- 79) 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
- 80) 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
- 81) Hartmann RC , Jenkins DE . The "sugar-water" test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria . *N Engl J Med* 275 : 155-157 , 1966
- 82) 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
- 83) 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
- 84) 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
- 85) 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
- 86) 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
- 86a) 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
- 86b) Borowitz MJ , Craig FE , Digioseppe 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
- 86c) 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
- 86d) Diep DB ,Nelson KL ,Raja SM ,Pleshak EN ,Buckley JT . Glycosylphosphatidylinositol anchors of membrane

- glycoproteins are binding determinants for the channel-forming toxin aerolysin . J Biol Chem 273 : 2355-2360 , 1998
- 86e ) Brodsky RA ,Mukhina GL ,Nelson KL ,Lawrence TS ,Jones RJ ,Buckley JT .Resistance of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells to the glycosylphosphatidylinositol-binding toxin aerolysin . Blood 93 : 1749-1756 , 1999
- 86f ) Brodsky RA , Mukhina GL , Li S , et al . Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin . Am J Clin Pathol 114 : 459-466 , 2000
- 86g ) Mukhina GL ,Buckley JT ,Barber JP ,Jones RJ ,Brodsky RA . Multilineage glycosylphosphatidylinositol anchor-deficient haematopoiesis in untreated aplastic anaemia . Br J Haematol 115 : 476-482 , 2001
- 86h ) Hu R ,Mukhina GL ,Piantadosi S ,Barber JP ,Jones RJ ,Brodsky RA . PIG-A mutations in normal hematopoiesis . Blood 105 : 3848-3854 , 2005
- 86i ) 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
- 87 ) Issaragrisil S , Piankijagum A , Tang-naitrisorana Y . Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria . Am J Hematol 25 : 77-83 , 1987
- 88 ) 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
- 89 ) Rosse WF . Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria . Blood 60:20-23 , 1982 Brecher ME , Taswell HF . Paroxysmal nocturnal hemo- globinuria and the transfusion of washed red cells . A myth revisited . Transfusion 8 : 681-685 , 1989
- 90 ) Brecher ME ,Taswell HF .Paroxysmal nocturnal hemo- globinuria and the transfusion of washed red cells .A myth revisited . Transfusion 8 : 681-685 , 1989
- 90a ) 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
- 90b ) 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
- 91 ) 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
- 92 ) 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
- 92a ) 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
- 92b ) 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
- 92c ) 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

- 92d) 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
- 92e) 野地秀義 , 七島 勉 , 石川俊一 , 甲斐龍幸 , 斎藤由理恵 , 丸山幸夫 . 抗胸腺グロブリン、cyclosporin A およびG-CSFによる三者併用療法が奏効した骨髓低形成を伴う非定型発作性夜間血色素尿症 . *臨床血液* 40 : 240-243 , 1999
- 92f) 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
- 92g) 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
- 92h) 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
- 93) Rosse WF . Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria--present status and future prospects . *West J Med* 132 : 219-228 , 1980
- 94) 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
- 95) Harrington WJ Sr , Kolodny L , Horstman LL , Jy W , Ahn YS . Danazol for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria . *Am J Hematol* 54 : 149-154 , 1997
- 96) 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
- 97) 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
- 98) 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
- 99) 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
- 100) 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
- 101) 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
- 102 ) 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
- 103 ) Antin JH , Ginsburg D , Smith BR , Nathan DG , Orkin SH , Rapoport JM . Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : eradication of the PNH clone and documentation of complete lymphohematopoietic engraftment . Blood 66 : 1247-1250 , 1985
- 104 ) 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
- 105 ) Kawahara K , Witherspoon RP , Storb R . Marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria . Am J Hematol 39 : 283-288 , 1992
- 106 ) 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
- 106a ) 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
- 106b ) 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
- 106c ) 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
- 107 ) 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
- 108 ) De Gramont A , Krulik M , Debray J . Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and pregnancy . Lancet .1:868 ,1987 .
- 109 ) 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
- 110 ) 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
- 111 ) 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
- 112 ) 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
- 113 ) 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
- 114 ) 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
- 115 ) Danilov AV , Smith H , Craig S , Feeney DM , Relias V , Miller KB . Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and pregnancy in the era of eculizumab . *Leuk Res* 33 : e 4 -5 , 2009
- 116 ) Kelly R , Arnold L , Richards S , Hill A , Bomken C , Hanley J , Loughney A , Beauchamp J , Khursigara G , Rother RP , Chalmers E , Fyfe A , Fitzsimons E , Nakamura R , Gaya A , Risitano AM , Schubert J , Norfolk D , Simpson N , Hillmen P . The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab . *Br J Haematol* 149 : 446-450 , 2010
- 117 ) Marasca R , Coluccio V , Santachiara R , Leonardi G , Torelli G , Notaro R , Luzzatto L . Pregnancy in PNH: another eculizumab baby . *Br J Haematol* 150 : 707-708 , 2010
- 118 ) Danilov AV , Brodsky RA , Craig S , Smith H , Miller KB . Managing a pregnant patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab . *Leuk Res* 34 : 566-571 , 2010



# 自己免疫性溶血性貧血

## 診療の参照ガイド（平成 22 年度改訂版）

自己免疫性溶血性貧血（AIHA）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】

梶井 英治 自治医科大学地域医療学センター（地域医療学部門）

### 【メンバー】

亀崎 豊実 自治医科大学地域医療学センター（地域医療学部門）

唐澤 正光 群馬大学医学部附属病院輸血部

鈴木 隆浩 自治医科大学内科学講座血液学部門

小峰 光博 昭和大学藤が丘病院血液内科

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  
研究代表者 小澤敬也

平成 23 年（2011 年）3 月



---

1 . 緒 言.....	145
1) はじめに.....	145
2) 作成法.....	145
2 . 定義・疾患概念.....	146
3 . 診断基準と病型分類.....	146
1) 診断基準の適用の実際.....	147
(1) 病型分類.....	148
(2) Coombs試験(抗グロブリン試験).....	148
(3) 混合式の病型.....	149
(4) 健常者のCoombs 試験陽性 .....	149
(5) 続発性AIHA .....	149
2) 重症度分類.....	151
4 . 疫 学.....	151
5 . 病 因.....	152
6 . 病態発生.....	153
1) 温式抗体による溶血.....	153
2) 冷式抗体による溶血.....	153
(1) 寒冷凝集素.....	153
(2) Donath-Landsteiner抗体(二相性溶血素).....	154
3) 赤血球抗原.....	154
4) 赤血球結合抗体量とCoombs陰性AIHA.....	154
7 . 臨床像.....	155
1) 症状と所見.....	155
(1) 温式AIHA .....	155
(2) 寒冷凝集素症.....	156
(3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症.....	156
8 . 検査所見.....	156
1) 血液所見.....	156
2) 骨髄所見.....	157
3) 血液生化学所見.....	157
4) 鉄・赤血球動態.....	157
5) 免疫血清学所見.....	157
6) 免疫性溶血性貧血の診断フローチャート.....	158

---

9 . 治 療.....	159
1) 治療計画の概要.....	159
2) 温式抗体によるAIHAの治療 .....	159
(1) 副腎皮質ステロイド薬単独による治療.....	159
a . 初期治療（寛解導入療法）.....	160
b . 維持療法.....	160
(2) 摘脾術.....	161
(3) 免疫抑制薬.....	161
(4) 輸血.....	161
(5) 不応性・再発例への対応.....	162
3) 冷式抗体によるAIHAの治療 .....	165
10 . 臨床経過.....	165
1) 温式AIHA .....	166
(1) 小児例の臨床経過.....	166
(2) 成人例の臨床経過.....	166
2) 寒冷凝集素症.....	166
3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症.....	167
4) 温式AIHAでのCoombs試験の陰性化.....	167
11 . 長期予後と自然歴.....	168
12 . 今後の課題と将来展望.....	168
参考文献.....	170

## 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、小澤敬也を班長として調査研究が継続され、36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、冷式抗体によるにせよ、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える。主要な治療薬である副腎皮質ステロイド薬の効果がときに劇的であり、溶血の抑制にも長期にわたって頼れることが、その必要性を削いできたともいえる。しかし、ステロイド依存性で高用量を長期に使用することを余儀なくされた場合に起こり得る、しばしば破滅的な副作用も十分知られている。そのような結末を未然に防ぐ意味でも2・3次選択となる治療法の開発評価は依然として重要な意義をもつ。

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

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

### 2) 作成法

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

疫学データで最も新しいのは、平成10年度に特定疾患の疫学研究班 (班長 大野良之) が行ったものがあるが、それ以前に行われた全国調査等の成績も適宜利用した。温式AIHAの臨床病態と予後については主に研究班が把握している後方視集団と前方視集団の追跡調査の結果に基づいている。治療成績については、内外ともに比較試験の成績は極めて乏しく、エビデンスレベルの高い臨床研究は少ないことに留意が必要である。しかし、長い臨床経験の集積によって得られた結果はそれなりに信頼度の高いものとして評価できると考え

AHRQ ( Agency for Healthcare Research and Quality ) のEvidence Level定義

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

られる。治療薬として挙げられるもので、現状では保険適応とされないものには\*を付して示した。今後は国際共同研究の取り組みなどを通じて事態は変わって行くことが期待される。

## 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<sup>1-3</sup>）。自己抗体の出現につながる病因の詳細は未だ不明の部分が多いが、抗原サイドと抗体産生サイドのいずれか、あるいは両者の変調を基盤とし、病態の成立には複数の要因が係わり、したがって病因・病態発生上のみでなく、臨床経過・予後の面でも多様性に富む不均質な病態群と理解される。抗赤血球自己抗体は、37℃あるいは体温以下の低温条件で、自己赤血球と結合し、凝集、溶血、あるいは抗グロブリン血清の添加によって凝集をおこす能力をもつ抗体である。自己免疫性溶血性貧血（autoimmune hemolytic anemia: AIHA）は自己抗体の出現を共通点とするが、抗体の性状、臨床的表現型、好発年齢などさまざまな観点からみて異なる特徴をもつ病態を包含する。

## 3. 診断基準と病型分類

昭和49年度に「溶血性貧血診断の手引」が作成された<sup>4</sup>）。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<sup>5</sup>）。平成16年度に改訂された基準もそれに倣う形となっている。すなわち、まず溶血性貧血としての一般的基準を満たすことを確認し、次いで疾患特異的な検査によって病型を確定する二段階の方式である。改訂された溶血性貧血の診断基準と自己免疫性溶血性貧血の診断基準を表1と表2に示す<sup>6</sup>）。

表1. 溶血性貧血の診断基準  
厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成16年度改訂）

1. 臨床所見として、通常、貧血と黄疸を認め、しばしば脾腫を触知する。ヘモグロビン尿や胆石を伴うことがある。
2. 以下の検査所見がみられる。
  - 1) ヘモグロビン濃度低下
  - 2) 網赤血球増加
  - 3) 血清間接ビリルビン値上昇
  - 4) 尿中・便中ウロビリニン体増加
  - 5) 血清ハプトグロビン値低下
  - 6) 骨髓赤芽球増加
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、骨髓異形成症候群、赤白血病、congenital dyserythropoietic anemia、肝胆道疾患、体質性黄疸など）を除外する。
4. 1、2. によって溶血性貧血を疑い、3. によって他疾患を除外し、診断の確実性を増す。しかし、溶血性貧血の診断だけでは不十分であり、特異性の高い検査によって病型を確定する。

表2 . 自己免疫性溶血性貧血 ( AIHA ) の診断基準  
厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班 ( 平成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みかけの赤血球半寿命の測定やフェロキネティクス検査がかつては日常的に行われたが、現在では事実上行われないため、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。

### (1) 病型分類

自己免疫性溶血性貧血は伝統的に、自己抗体の免疫生物学的な性状によって、温式抗体によるものと、冷式抗体によるものに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<sup>1,2,3,7)</sup>。

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

広義の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、临床上は意義がある。病因区分では基礎疾患の"有意性"の根拠を何に求めるかが問題となる。AIHAが基礎/随伴疾患による免疫異常の一部あるいはその結果としてもたらされたと考えられる場合を続発性とする。基礎疾患には広範な病態があげられるが、頻度や臨床的重要性からみて、SLE、関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患とリンパ免疫系疾患が代表的である。マイコプラズマや特定のウイルス感染の場合、卵巣腫瘍や一部の潰瘍性大腸炎に続発する場合などでは、基礎疾患の治癒や病変の切除とともにAIHAも消退し、臨床的な因果関係が認められる。SLE、関節リウマチ、甲状腺疾患、悪性貧血など自己免疫機序によると考えられる場合の多くは、因果関係というより両者はより広範な免疫異常の中の組合せとして理解できる。AIHAが先行し、経過とともに他の病態が顕性化するなど、時間関係が逆転することがある。慢性リンパ性白血病・リンパ腫などのリンパ免疫系疾患、AIDSを含む免疫不全症などでは、免疫系の機能障害の結果として赤血球に対する自己免疫現象が出現したと理解できる。異常クローンの逸脱した性格の反映として単クローン性自己抗体が産生される場合もあり、因果関係の内容は多様である。しかし、慢性・急性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、さらに多くの癌腫、肉腫、一般的感染症などでは、AIHAの併発が有意な因果関係をもつのか偶発にすぎないのか、異論の余地がある。妊娠に伴うAIHAは特発性とすることもある。薬剤誘発性の中の自己抗体型は明らかに薬剤投与に"続発"するのだが、一般には区別して扱われる（⑤ 続発性AIHA j 薬剤を参照のこと）。

### (2) 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。

補体成分のみが検出されるときには、CADやPCHとの鑑別が必要となる。とくに寒冷凝集素価の上昇が軽度であったり、正常範囲内のときには、低力価寒冷凝集素症を考慮し、後述のアルブミン法による反応温度

域の検討が有用である。

IgG 抗体が結合していても少量のため通常法で検出されない可能性がある (Coombs陰性AIHA)。その際、結合抗体量を定量すると正常範囲を上回る値が得られる。

広スペクトル抗血清や抗補体血清でのみ直接Coombs試験が陽性となるのは、ウイルス感染などに続発する急性一過性の場合に比較的多く、陰性化もしやすい傾向がある。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<sup>8)</sup>。直接Coombs試験は陰性で、間接Coombs試験のみが陽性の場合、いわゆる同種免疫などによる不規則抗体であることが多く、この場合は同種抗原と反応する。温式AIHA症例の過半数では間接Coombs試験も陽性を示す。

### (3) 混合式の病型

混合式AIHAの診断基準は報告者によって異なる。Shulmanらは、赤血球にIgGとC3dが検出され、血清中の寒冷凝集素は4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し12/144例(8.3%)が条件を満たした<sup>9)</sup>。半数が特発性で、年齢は幅広く、副腎皮質ステロイド薬に高い感受性を示すとした。Kajiiらは3/67例(4.5%)が混合式で、3例とも60歳以上でステロイド反応性に乏しく予後不良とした<sup>10)</sup>。研究班の調査成績でも寒冷凝集素価の上昇例は50歳以上に多く予後が劣ると考えられた。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診断基準として厳密に適用すると0.1%以下の頻度であったとの報告もある<sup>11)</sup>。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。

### (4) 健常者のCoombs試験陽性

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

### (5) 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%で見られるが、溶血亢進をきたすのは10%以下である。グロブリン種は補体(C3)のみか、IgG+補体が多く、IgGのみは少ない。溶血例の多くはIgG+補体で、抗体にRh特異性を認めることは少なく、汎反応性が多い。寒冷凝集素が関与することもある。

#### b. リンパ増殖性疾患

慢性リンパ性白血病の5~10%にAIHAが合併するが、悪性リンパ腫ではずっと低い。非Hodgkinリンパ腫では9/515例(1.7%)に<sup>14)</sup>、Hodgkinリンパ腫ではさらに低く0.2%程度とされる<sup>15)</sup>。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%に見られるが、臨床的な溶血亢進は少ない<sup>16)</sup>。

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と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<sup>17)</sup>。

f . 骨髄異形成症候群

MDSでは直接Coombs試験陽性が8.1%に、他の自己抗体が22.3% で陽性という<sup>18)</sup>。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(とくに類皮腫)が多く、嚢腫や腺癌のこともある<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup>。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、ひきつづ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陽性の溶血亢進をおこすことがある。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<sup>21)</sup>。

j . 薬剤

1970年代には 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<sup>22,23)</sup>。かつては外科手術などの際に予防的に頻用されていたcefotetanの頻度が極めて高かった。しかし、最近よく使われているceftriaxoneやペニシリン系ではpiperacillinやそのラクタム阻害剤との合剤であるtazobactamの頻度も高いので注意を有する<sup>22,23)</sup>。本邦においてはプロトンポンプ阻害剤やヒスタミンH<sub>2</sub> 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<sup>24)</sup> [ III ]

薬剤性AIHAの発症に至る機序は大きく次の二つに分けられる。

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<sup>22)</sup>。以上のいずれのタイプも通常、直接Coombs試験が陽性となる。

薬剤の関与なしに抗原・抗体反応がおこる機序：薬剤に対する抗体では無く、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 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<sup>25,26)</sup>。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<sup>27)</sup>。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<sup>28)</sup>。

#### 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3)。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さしている。

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。

#### 4. 疫学

AIHA(広義)は比較的まれな疾患である。研究班の昭和49(1974)年度調査では<sup>29)</sup>、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)、PNHは430人(380~490人)であった。病型別比率は図1に示す通りで、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<sup>30)</sup>。欧米での年間発生頻度は数万対1とされるので、我が国のそれは数分の1程度と考えられる。温式AIHAの特発性/続発性は、わが国の集計では3~5/1とされるが<sup>31,32)</sup>、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<sup>32)</sup>。全体での男/女は1/2~3で女性にやや多い(図2)。

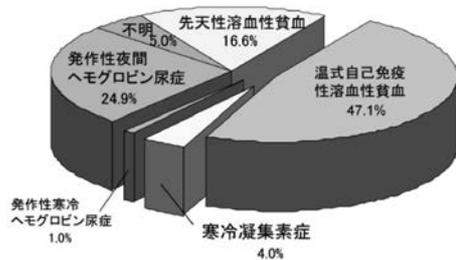


図1 溶血性貧血患者の病型比率  
- 平成10年度疫学調査による<sup>30)</sup>

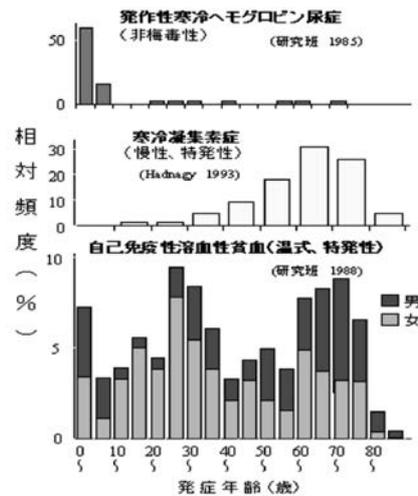


図2 AIHA 3病型の発症年齢分布<sup>32, 33, 35)</sup>

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<sup>30)</sup>。

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<sup>33)</sup>、続発性は小児ないし若年成人に多い<sup>34)</sup>。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<sup>35)</sup>。

## 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<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>。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。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。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。すで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ある。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<sup>36)</sup>。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、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<sup>37)</sup>。モデルマウスにおいて、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<sup>38)</sup>。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。その中で、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<sup>39)</sup>。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)。貪食による溶血に關与する要因として、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、IgG 4 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もつ。IgGの補体活性化能はIgG3が最も強く、次いでIgG 1 で、IgG2はわずが、IgG 4 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IgG 2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<sup>40)</sup>。

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おきない。IgG のみが検出される温式AIHAの約70% はRh特異性をもつとされている。これに対し、IgM 抗体では、1分子でも補体の活性化がおこる。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)機序も關与すると考えられる。

### 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暴露され、血液の冷却によって冷式抗体が多量に赤血球に結合し、ついで再加温される状況下で起こる。

#### (1) 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性である。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<sup>41)</sup>、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おこす。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<sup>42)</sup>。例えば、通常法(4℃、生理食塩水法)で256倍でも、血球と血清の希釈を22%(または30%)アルブミン液で行うと凝集素価が上昇するのみでなく、反応温度域も広がり30℃以上でも32~16倍の活性が残るので、アルブミン法による検討が勧められる<sup>44)</sup>。ステロイド薬への反応が良好な特徴がある。IgGやIgA寒冷凝集素による症例も知られている<sup>43)</sup>。

最も定型的なのは特発性慢性寒冷凝集素症であり、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λ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。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が多く、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おこしにくい傾向がある。

#### (2) 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もつ他のIgM抗体より強い溶血活性をもつ。DL抗体は低温では凝集素活性も示す。P抗原の分布密度が高いことが補体溶血をおこしやすいことと関連する。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、ウイルス感染後にみられる幼小児の病型をまれ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、その他のさまざまな血液型抗原も認識抗原となる。近年、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、バンド3、グリコフォリンAなどとの反応がみられ、とくにRhポリペプチドとの関係が深いことが確認された<sup>45)</sup>。

Rh血液型物質は30kDのポリペプチド(Rh30)と豊富な糖鎖をもつ糖蛋白(Rh50)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ポリペプチドは12個の膜貫通部分をもつ疎水性蛋白で、膜輸送に関わる可能性が強いが、その機能は明らかでない。Rh血液型はRHDとRHCEの2種の遺伝子によって決定され、Rh(Cc)E(e)抗原は1つのポリペプチド上に存在する<sup>46)</sup>。Rhポリペプチドのエピトープ構造も解明されてきており、自己抗体出現の機序を知るのに有用と期待されている。

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ポリペプチドの外側ループが形成する立体構造が抗赤血球自己抗体のエピトープとなるものと思われる<sup>47)</sup>。

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<sup>48)</sup>。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み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IgG100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<sup>49)</sup>、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<sup>50)</sup>。IgMとIgA分子数も同時に検討したが高値例はなかった。梶井らがRIA法で調べた結果では、健常者の結合IgG分子数は10 - 58/赤血球で、平均 $33 \pm 13$ 、非AIHA例では $41 \pm 42$ 、Coombs陰性AIHAでは $144 \pm 93$ 、Coombs陽性例では $1736 \pm 2150$ であった(図3)<sup>51,52)</sup>。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( ) (図4)<sup>52)</sup> 検査依頼: <http://homepage2.nifty.com/kmskt/AIHA>。Coombs陰性AIHAとCoombs陽性AIHAでは病型や副腎皮質ステロイド治療に対する反応性には明かな差は認められなかったことから、診断・治療に苦慮するCoombs陰性溶血性貧血では積極的に赤血球結合IgG定量等の高感度法によりAIHAの診断を行い、治療につなげることが重要である。

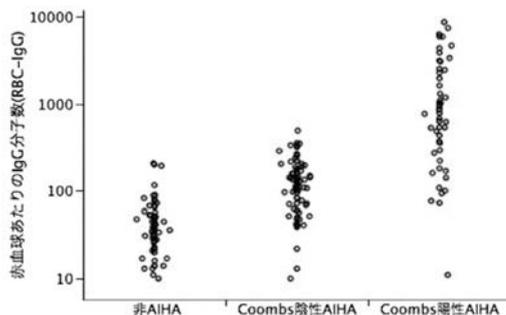


図3 赤血球結合IgG分子数とCoombs陰性AIHA<sup>51,52)</sup>

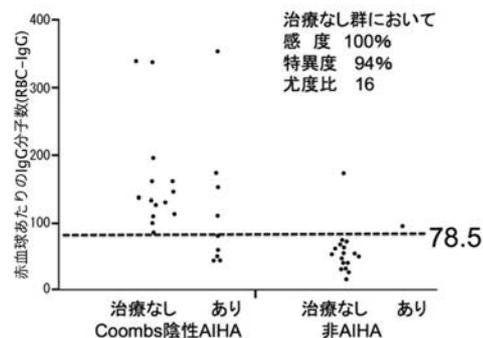


図4 ステロイド治療の有無と赤血球結合IgG分子数<sup>52)</sup>

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<sup>53)</sup>。一部の例ではCoombs試験が陽性を示し、他の場合もPolybrene法など高感度法によれば陽性結果が得られる。

## 7. 臨床像

### 1) 症状と所見

#### (1) 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。とく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まれである。脾腫の触知率は32 - 48%

で、サイズも 1 - 2 横指程度が多い<sup>31, 54)</sup>。

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<sup>55)</sup>。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<sup>56)</sup>。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。

## (2) 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 か月以内である。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、寒冷暴露による溶血発作を認めることもある<sup>34)</sup>。

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、下腿潰瘍はまれである。赤血球凝集のため注射針がつまって採血不能で気付かれることもある。脾腫はあっても軽度である。

## (3) 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<sup>34, 35)</sup>。

梅毒性の定型例では、寒冷暴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、倦怠感について、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、数時間つづく。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<sup>57)</sup>。

小児期の感染後性病型には、発作性・反復性がなく、寒冷暴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<sup>58)</sup>あるいはbiphasic hemolysin hemolytic anemia<sup>59)</sup>と呼ぶべきとする考えもある。

成人の慢性特発性病型はきわめてまれである。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い<sup>31)</sup>。診断時のヘモグロビン濃度は2峰性に分布した。MCVは高値に傾くが、ときに自己凝集による極端なみ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111.3 flで、ときに170 fl以上もみられた<sup>32)</sup>。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色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る。網赤血球産生指数 (reticulocyte production index: RPI) が2.1未満の症例が37%を占めた<sup>60)</sup>。この中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<sup>61)</sup>。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。結合抗体量は老化赤血球で高く、幼若赤血球では低いことから、網赤血球の選択的な崩壊は考え難いとの観察もある。

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<sup>62)</sup>。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試験は陽性を示し、それは補体成分 (主にC3d) による<sup>57, 58)</sup>。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<sup>57-59)</sup>。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<sup>58, 63)</sup>。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型優位で、 $>$ が多い)、GOT上昇 (LDH/GOT $>$ 30が多い)、ハプトグロビン低下などをみる。総ビリルビン値が5 mg/dLを超すことは少ない。多クローン性高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<sup>64)</sup>。<sup>51</sup>Cr標識法による見かけの自己赤血球半寿命 (T<sub>1/2</sub>) 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 $6.8 \pm 2.8$  g/dLの特発性54例では $9.6 \pm 6.3$ 日であった<sup>31)</sup>。

## 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、マイクロゾーム抗体、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<sup>31, 54)</sup>。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)

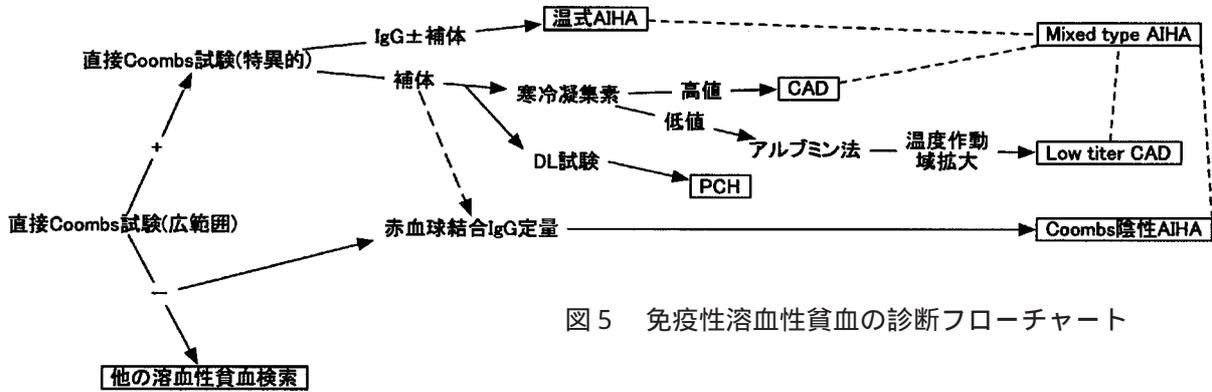


図5 免疫性溶血性貧血の診断フローチャート

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、陽性の場合には特異的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には、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) 試験をおこなう。

寒冷凝集素は、30 以上で凝集活性がある場合には病的意義があるとされる。スクリーニング検査として、患者血清 (37 ~ 40 下で分離) と生食に懸濁したO型赤血球を混和し、室温 (20 ) に30 ~ 60分程度放置後、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。凝集が見られた場合には、さらに温度作動域の検討を行う。4 、室温 (20 ) 、30 、37 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5%に調整したO型赤血球を混和し、4 で1時間静置後、凝集を観察する。凝集の認められた最高希釈倍率を4 での寒冷凝集素価とする。その後、室温に30分静置後、同様に凝集素価を測定する。30 、37 でも同様に凝集素価を測定する。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う。アルブミン法により凝集素価の上昇と30 以上での凝集が認められる場合を低力価寒冷凝集素症とする<sup>3, 44, 118)</sup>。

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\*と患者血清中のDL抗体を証明する間接DL試験\*\*がある<sup>2, 44)</sup>。

\*直接DL試験

患者血液 (抗凝固剤未添加) 5 ml 2本採血し、それぞれ0 、37 に30分静置後、2本とも37 30分静置し、1000 g, 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。

\*\*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滴を入れる (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 30分静置後、37 30分静置。他の試験用とコントロール用各1本ずつを37 1時間静置。4本の試験管を1000 g, 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。

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、症状等から温式AIHAが疑われる場合や他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)。

## 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、患者が個々にも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は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つてよい。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訳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、治療計画全体の中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応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

#### (1) 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、免疫抑制薬が三本柱であり、副腎皮質ステロイド薬が第1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2次選択であろう。成人例の多くは慢性経過をとるので、はじめは数カ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。2・3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原則である。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【 1】。現在までに広く受け入れられてきた治療の枠組みを図6に示す。

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 mg/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【 10】。この期間でも、高齢者ではとくに感染・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。とく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（prednisolone 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（40 mg、4日間、4週毎）で良好な溶血改善が得られたとの報告があるが【 11】、長期成績は明らかでない<sup>65)</sup>。

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方がよいとされる。はじめの1か月で初期量の約半量（中等量0.5 mg/kg/日）とし、その後は溶血の安定度を睨みながら2週に5 mg 位のペースで減量し、15～10 mg/日の初期維持量に入る。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、その際は一旦中等量（0.5 mg/kg/日）まで増量する<sup>54)</sup>。

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5 mg/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試験が陰性化し数か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一旦中止して追跡することも許される。5 mg/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つづける場合もCoombs試験の結果によらず一旦中止を考慮するが、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週毎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、寛解を得た後、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15 mg/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、2・3次選択である摘脾や免疫抑制薬の採用を積極的に考える【 12】。

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

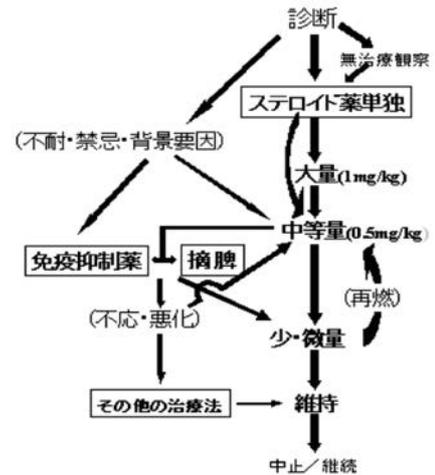


図6 温式AIHAの治療計画；標準的に採用されている治療計画であり、研究班の前方視研究で設定した。ステロイド薬の投与量はプレドニゾロン換算1日量(mg/kg)を示す。

性潰瘍、易感染性、満月様顔貌、座瘡、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型肝炎ウイルスキャリアへのステロイド投与は劇症化の危険性があり、注意を要する。骨粗鬆症を予防するため、5 mg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<sup>66)</sup>が、難治性の顎骨壊死の併発に注意する<sup>67)</sup>。

## (2) 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、症例毎に選択する。わが国では特発性AIHAの約15%で摘脾が行われ、選択順位は2/3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か月）および長期（6か月~年単位）の主治医評価で有効とされたのは約60%である【 】。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100~800 gで、脾サイズは摘脾効果と相関しない<sup>68)</sup>。文献報告での有効率も総体としてみると60%程度である<sup>3,7)</sup>。欧米での摘脾率は25~57%である。摘脾後にCoombs試験が陰性化することがある。長い時間枠の中で適切に、また積極的に採用すべきであろう。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。

摘脾術の割合は、本邦では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剤と比べて明らかに高く、免疫抑制剤の副作用を考慮すると、2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<sup>69)</sup>。

## (3) 免疫抑制薬

ステロイド薬に次ぐ薬物療法の2次選択として、シクロホスファミドやアザチオプリン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、副作用が無視できぬとき、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併用の形で開始される。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か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【 】。有効の理由は主にステロイド薬の減量効果が多い<sup>32)</sup>。

## (4) 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<sup>70)</sup>。

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もち、したがって同種抗体の出現をもたらす可能性もある。

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、他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、過剰に恐れるには当たらないとの考えもある<sup>71)</sup>【 〽️】。また、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が<sup>72)</sup>、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。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4 g/dl以上に、50歳以上では6 g/dl以上に保つように輸血をすることの見解もある<sup>73)</sup>。安全な輸血のため、輸血用血液の選択について予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一層上昇する。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、特に有用な手技である<sup>74)</sup>。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<sup>73,74)</sup>。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<sup>73,75)</sup>。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る<sup>76)</sup>。

寒冷凝集素症などの冷式AIHAの場合では、冷式自己抗体は37℃では一般的に反応しないが、臨床的に意味のある同種抗体では反応するため、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できる<sup>74)</sup>。

#### (5) 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、本邦において、以下の治療法はいずれもAIHAに保健適応はない。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ま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見られない。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、2次治療の選択について多施設共同で前向きな比較試験を企画する必要がある。

Rituximabの有用性や安全性を示す報告は年々増加し、症例も増加してきているが、コントロールをおいた比較研究はない。Rituximabの使用量については、海外においても低用量投与が試みられており<sup>77)</sup>、本邦での投与量や使用法について国内の共同試験が待たれる。

#### 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<sup>3)</sup>。難治性ITPに対して行われた方法であるが、我が国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、50 mg/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、関連死亡がでて中止された。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5/9例で完全寛解が得られ、死亡はなかった<sup>78)</sup>【 〽️】。長期成績とともに救援療法としての位置づけに関心が持たれる。

#### B．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400～1,000 mg/kg, 5～7日間連日静注され、40%の反応性が報告されている<sup>79)</sup>。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<sup>80)</sup>。

#### C．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<sup>81)</sup>。近年、使用について検討した報告は少ない。3/4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【 〽️】、保険適応はない。

#### D．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<sup>82,83)</sup>。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、2/3次選択の免疫抑制薬とするか、不応・再発例に対する3/4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【 〽️】。

#### E．血漿交換

急激な重症溶血に対して、他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<sup>84)</sup>。

#### F．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る。

#### G . 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障害を目的とする。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<sup>85)</sup>。最近、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<sup>86)</sup>。

#### H . 不応例に対するその他の薬物療法

小児Evans 症候群の治療計画として数種の治療法 ( 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<sup>19)</sup>。摘脾は含めていない<sup>87)</sup>。

#### I . ヒト化抗CD20モノクローナル抗体 ( rituximab ) ( \* )

ヒト化抗CD20モノクローナル抗体 ( rituximab ) は、IgG1 , 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、難治性自己免疫疾患に試みられている。小児のAIHA、Evans 症候群で前治療に不応/再発例に週1回、375 mg/m<sup>2</sup>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<sup>88)</sup>【 〽️】。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<sup>89-91)</sup>【 〽️】。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<sup>92)</sup>。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<sup>93)</sup>。ステロイド不応AIHAの2/3次選択として標準治療に位置づけられる可能性もあり、注目したい<sup>119, 120)</sup>。

#### J . ヒト化抗CD52モノクローナル抗体 ( alemtuzumab、Campath- 1 H ) ( \* )

ヒト化抗CD52モノクローナル抗体 ( alemtuzumab , Campath-1H ) はアルキル化剤治療歴のある患者およびfludarabine 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<sup>94)</sup>【 〽️】。Rituximab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<sup>95, 96)</sup>。

#### K . Mycophenolate mofetil ( \* )

Mycophenolate mofetil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<sup>97, 98)</sup>【 〽️】。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<sup>99)</sup>。Autoimmune lymphoproliferative syndromeにおける血球減少に対しても有効性が報告されている<sup>100)</sup>。

#### M . ヒト化抗IL 6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IL 6高値であったことから投与された。4ヶ月で血液所見は正常化し、寛解が2年持続した<sup>101)</sup>。

### 3) 冷式抗体によるAIHAの治療

CADおよびPCHの治療管理では、保温がもっとも基本的である。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問題となる。CADに対する副腎皮質ステロイド薬の有効性は温式AIHAに比しはるかに劣るとされるが、激しい溶血の時期には短期間用いて有効と判定されることが多い。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<sup>42)</sup>。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。

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。シクロホスファミド300~400 mg 静注、週1回や500~600 mg + メチルプレドニゾロン500 mg(\*)、2~3日静注の間欠療法やインターフェロン(\*)が有効との報告もみられる<sup>102)</sup>が、効果は一定せず多くは期待できない【】。ダナゾール600~400 mg(\*)を数年間投与し有効であったとの報告もある<sup>103)</sup>【】。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考えられる。外科手術に先立って行うこともある。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。温暖地への転地も考慮される。

最近、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<sup>104)</sup>【b】。Rituximabを375 mg/m<sup>2</sup>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か月であった。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他の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rituximab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<sup>92)</sup>。

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、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<sup>2)</sup>。

小児で急性発症するPCHは寒冷暴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性となる。

## 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がある程度予測することは可能である。赤血球結合抗体量を経時的に追跡すれば溶血の推移を把握できる。しかし、内外の諸家も指摘するように、AIHAのoutlookはunpredictableであり<sup>7)</sup>、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【】。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<sup>105)</sup>。

## 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。

### (1) 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か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<sup>106,107</sup>。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<sup>108,109</sup>。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<sup>106</sup>。

### (2) 成人例の臨床経過【 】

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他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<sup>110</sup>。病像移行は10～20年までに約30%にみられ、半数以上がSLEである<sup>111,112</sup>。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か月(9～76か月)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<sup>113</sup>。

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<sup>105,114</sup>、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、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%、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つづく(血液学的寛解): 23.4%、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%、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、治癒と判定が14%、Coombs試験は陽性が持続するが血液学的寛解状態を維持が61%、部分寛解・非寛解状態が25%であった。治療の継続状況は、薬物治療を中止が40%、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<sup>111,112</sup>。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、高血圧、血栓性静脈炎、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は良性単クローン性疾

患と理解すべきであり、悪性リンパ増殖性疾患とは区別されるものであるが、最近の報告では、当初特発性と診断された症例の多くに明確なB細胞性腫瘍（リンパ腫）が認められたことが指摘されている<sup>115,116</sup>。これらの症例の多くは、骨髄生検で異型リンパ球が確認されており、骨髄のフローサイトメーターによる解析では / 比が開大しており、CD20+ +のB細胞が骨髄中で増加していることが示されている。つまり、必ずしも良性単クローン性疾患とは言い切れない状態とも考えられるため、特発性と思われる症例でも可能ならば骨髄穿刺、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のが望ましいと考えられる【III】。基本的に慢性特発性CADは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があるが<sup>117</sup>、他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。慢性CADとリンパ増殖性疾患の関係については、より十分な検査結果に基づいた再評価が必要と思われる。

### 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<sup>59</sup>。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<sup>58</sup>。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<sup>2,3</sup>。

### 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）<sup>32,111</sup>。陰性化しなくても次第に溶血が鎮静化することもまれでない。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<sup>105</sup>。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、発症のし方（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）<sup>32</sup>。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<sup>111</sup>。

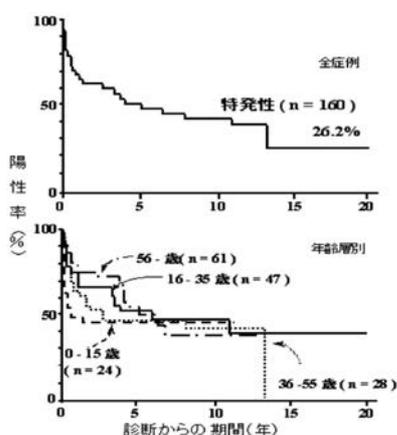


図7 特発性温式AIHAにおける直接Coombs試験の陰性化：上段は全症例、下段は年齢層別に示した<sup>113</sup>。

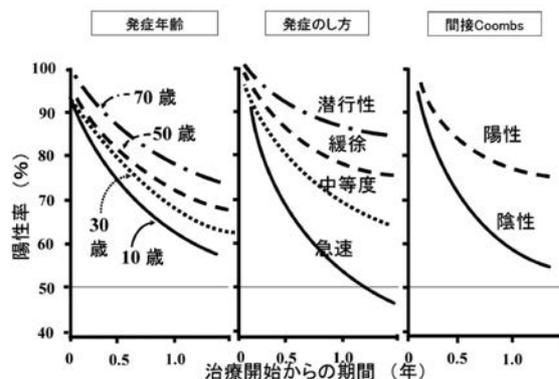


図8 直接Coombs試験の陰性化に関連する要因：特発性温式AIHAで治療から1.5年までの陰性化について検討した<sup>32</sup>。

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4に対比して示す<sup>111)</sup>。

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<sup>105,114)</sup>。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【 〽️】。

我が国の温式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【 〽️】。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<sup>113)</sup>。

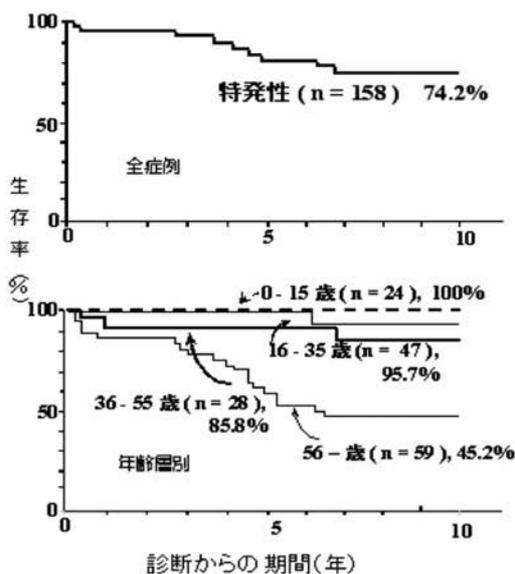


図9 特発性温式AIHAの生存率曲線：  
上段は全症例、下段は年齢層別に示した<sup>113)</sup>。

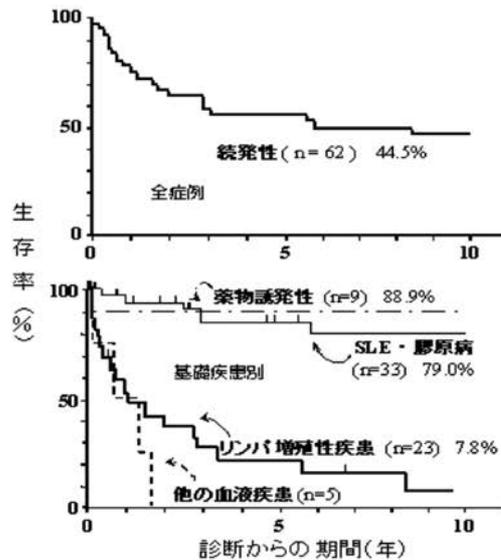


図10 続発性温式AIHAの生存率曲線：  
上段は全症例、下段は基礎疾患別に示した<sup>111)</sup>。

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、受容体を通じ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

表4 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<sup>111)</sup>

	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

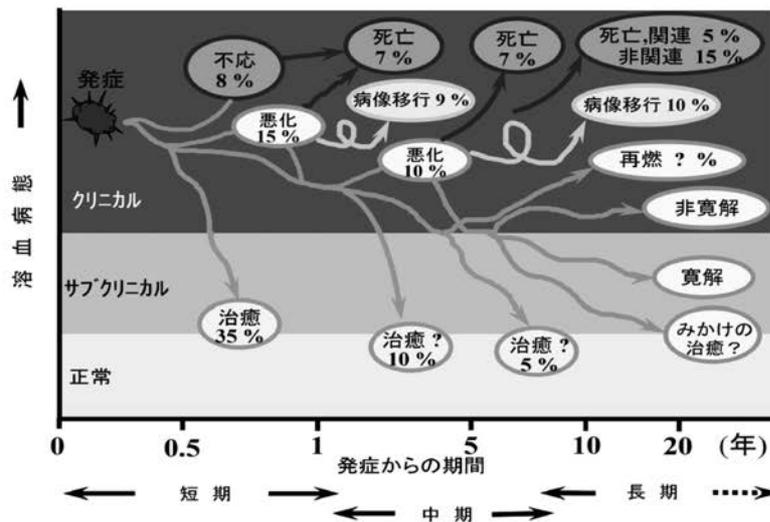


図11 特発性温式AIHAの長期経過と自然歴：前方視集団の追跡調査で得られた成績の概要をまとめた<sup>113)</sup>。図右端の非寛解、寛解、みかけの治癒は10年以上生存した症例のそれぞれ25%、60%、15%である。

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、とくに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るなど、病因解明の基礎となる重要な知見が集積された。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ピン、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 (rituximab) などそれぞれにある程度限定されたターゲットをもち、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、アメリカ、ヨーロッパで比較的短期間の中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 (編 浅野茂隆，池田康夫，内山卓) 文光堂，東京，1181-1227，2006
- 2) Dacie J: The haemolytic anaemias . vol3 . 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 1-4，1975
- 5) 前川 正：溶血性貧血分科会長報告 . 平成2年度報告書 64-70，1991
- 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 7 : 82-119 , 1969
- 8) Engelfriet CP , Overbeeke MAM , von dem Borne AEG Kr : Autoimmune hemolytic anemia . Semin Hematol 29 : 3-12 , 1992

- 9) Shulman IA , Branch DR , Nelson JM , et al : Autoimmune hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies . JAMA 253 : 1746-1748 , 1985
- 10) Kajii E , Miura Y , Ikemoto S : Characterization of autoantibodies in mixed-type autoimmune hemolytic anemia . Vox Sang 60 : 45-52 , 1991
- 11) Mayer B , Yürek S , Kiesewetter H , et al : Mixed-type autoimmune hemolytic anemia : differential diagnosis and a critical review of reported cases . Transfusion 48 : 2229-2234 , 2008
- 12) Worlledge SM : The interpretation of a positive direct antiglobulin test . Br J Haematol 39 : 157-162 , 1978
- 13) Gorst DW , Rawlinson VI , Merry AH , et al : Positive direct antiglobulin test in normal individuals . Vox Sang 38 : 99-105 , 1980
- 14) Jones SE : Autoimmune disorders and malignant lymphoma . Cancer 31 : 1092-1098 , 1973
- 15) Xiros N , Binder T , Anger B , et al : Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease . Eur J Haematol 40 : 437-441 , 1988
- 16) McGinniss MH , Macher AM , Rook AH , et al : Red cell autoantibodies in patients with acquired immune deficiency syndrome . Transfusion 26 : 405-409 , 1986
- 17) 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 68 : 473-477 , 1988
- 18) Mufti GJ , Figes A , Hamblin TJ , et al : Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes . I . Serum immunoglobulins and autoantibodies . Br J Haematol 63 : 143-147 , 1986
- 19) 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 105 : 567-571 , 1996
- 20) Sokol RJ , Hewitt S , Stamps BK : Erythrocyte autoantibodies , autoimmune hemolysis and pregnancy . Vox Sang 43 : 169-176 , 1982
- 21) Ahmed KY , Nunn G , Brazier DM , et al : Hemolytic anemia resulting from autoantibodies produced by the donor's lymphocytes after renal transplantation . Transplantation 43 : 163-164 , 1987
- 22) Garratty G : Drug-induced immune hemolytic anemia . Hematology Am Soc Hematol Educ Program 73-79 , 2009
- 23) Johnson ST , Fueger JT , Gottschall JL : One center's experience : the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia--a new paradigm . Transfusion 47 : 697-702 , 2007
- 24) 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>
- 25) Myint H , Copplestone JA , Orchard J , et al : Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia . Br J Haematol 91 : 341-344 , 1995
- 26) Johnson S , Smith AG , Löffler 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 347 : 1432-1438 , 1996
- 27) Young PP , Uzieblo A , Trulock E , et al : Autoantibody formation after alloimmunization : are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? Transfusion 44 : 67-72 , 2004
- 28) Ahrens N , Pruss A , Mayer B , et al : Association between alloantibody specificity and autoantibodies to red

blood cells . Transfusion 48 : 20-24 , 2008

- 29) 三輪史朗、野見山一生、青木国雄、他：溶血性貧血に関する全国疫学調査 . 日本医事新報 2746:24-31 ,1976
- 30) 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 ) 31-88 , 2000
- 31) 小峰光博、佐藤貞夫、八代邦彦、他：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 41-55 , 1976
- 32) 前川 正、小峰光博、成内秀雄、他：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 206-207 , 1988
- 33) Hadnagy C : Age-wise distribution of idiopathic cold agglutinin disease . Gerontol 26 : 199-201 , 1993
- 34) 前川 正、小峰光博、新井利政、他：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 115-127 , 1979
- 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 485-493 , 1985
- 36) Drappa J , Vaishnav AK , Sullivan KE , et al : Fas gene mutations in the Canale-Smith syndrome , an inherited lymphoproliferative disorder associated with autoimmunity . N Engl J Med 335 : 1643-1649 , 1996
- 37) Barker RN , Hall AM , Standen GR , et al : Identification of T-cell epitopes on the Rhesus polypeptides in autoimmune hemolytic anemia . Blood 90 : 2701-2715 , 1997
- 38) Mqadmi A , Zheng X , Yazdanbakhsh K : CD 4 +CD25+ regulatory T cells control induction of autoimmune hemolytic anemia . Blood 105 : 3746-3748 , 2005
- 39) Engelfriet CP , von dem Borne AEG : Autoimmune haemolytic anaemia : serological and immunological characteristics of the autoantibodies : Mechanisms of cell destruction . Ser Haematol 7 : 328-347 , 1974
- 40) von dem Borne AEG Kr , Beckers D , van der Meulen FW , et al : IgG 4 autoantibodies against erythrocytes , without increased haemolysis . A case report . Br J Haematol 37 : 137-144 , 1977
- 41) Rosse WF , Adams JP : The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome . Blood 56 : 409-416 , 1980
- 42) Schreiber AD , Herskovitz BS , Goldwein M : Low-titer cold-hemagglutinin disease : Mechanism of hemolysis and response to corticosteroids . N Engl J Med 296 : 1490-1494 , 1977
- 43) Silberstein LE , Berkaman EM , Schreiber AD : Cold hemagglutinin disease associated with IgG cold-reactive antibody . Ann Intern Med 106 : 238-242 , 1987
- 44) Chaplin HJ : Immune hemolytic anemias . Churchill Livingstone , New York , 1985
- 45) Leddy JP , Falany JL , Kissel GE , et al : Erythrocyte membrane proteins reactive with human ( warm-reacting ) anti-red cell autoantibodies . J Clin Invest 91 : 1672-1680 , 1993
- 46) 梶井英治：最新 血液型学 . 南山堂 1998
- 47) 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 68 : 106-114 , 2001
- 48) Gilliland BC : Coombs-negative immune hemolytic anemia . Semin Hematol 13 : 267-275 , 1976
- 49) Rosse WF : The detection of small amounts of antibody on the red cell in autoimmune hemolytic anemia . Ser Hematol 7 : 358-366 , 1974
- 50) 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 33 : 466-471 , 1993

- 51) 梶井英治、小山田隆、近江俊徳、他：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 208-209 , 1996
- 52) Kamesaki T ,Oyamada T ,Omine M ,et al:Cut-off value of red-blood-cell-bound IgG for the diagnosis of Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia . Am J Hematol 84 : 98-101 , 2009  
検査依頼HP <http://homepage2.nifty.com/kmskt/AIHA>
- 53) 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 28 : 217-224 , 1975
- 54) 前川 正、小峰光博、成内秀雄、他：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）447-465 , 1985
- 55) 前川 正、小峰光博、成内秀雄、他：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 343-350、1986
- 56) 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 4 : 1196-1213 , 1949
- 57) Sokol RJ , Hewitt S , Stamps BK : Autoimmune haemolysis associated with Donath-Landsteiner antibodies . Acta Haematol 68 : 268-277 , 1982
- 58) Wolach B , Heddle N , Barr RD , et al : Transient Donath-Landsteiner haemolytic anaemia . Br J Haematol 48 : 425-434 , 1981
- 59) Sabio H , Jones D , McKie VC : Biphasic hemolysin hemolytic anemia : Reappraisal of an acute immune hemolytic anemia of infancy and childhood . Am J Hematol 39 : 220-222 , 1992
- 60) 小峰光博、他：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 429-432 , 1977
- 61) Liesveld JL , Rowe JM , Lichtman MA : Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia : Analysis of 109 cases . Blood 69 : 820-826 , 1987
- 62) Bessman JD , Banks D : Spurious macrocytosis a common clue to erythrocyte cold agglutinins . Am J Clin Pathol 74 : 797-800 , 1980
- 63) Hernandez JA , Steane SM : Erythrophagocytosis by segmented neutrophils in paroxysmal cold hemoglobinuria . Am J Clin Pathol 81 : 787-789 , 1984
- 64) 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 34-51、1987
- 65) Meyer O , Stahl D , Beckhove P , et al : Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type . Br J Haematol 98 : 860-862 , 1997
- 66) 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>
- 67) 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>
- 68) 前川 正、小峰光博、宮尾誠一、他：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 316-324 , 1981

- 69) Rosen M , Brody F , Walsh RM , et al : Outcome of laparoscopic splenectomy based on hematologic indication .  
Surg Endosc 16 : 272-279 , 2002
- 70) Sokol RJ , Hewitt S , Booker DJ , et al : Patients with red cell autoantibodies : selection of blood for transfusion .  
Clin Lab Haematol 10 : 257-264 , 1988
- 71) Salama A , Berghofer H , Mueller-Eckhardt C : Blood transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia .  
Lancet 340 : 1515-1517 , 1992
- 72) Young PP , Uzieblo A , Trulock E , et al : Autoantibody formation after alloimmunization are blood transfusions :  
a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? Transfusion 44 : 67-72 . 2004
- 73) Ness PM : How do I encourage clinicians to transfuse mismatched blood to patients with autoimmune hemolytic  
anemia in urgent situations? Transfusion 46 : 1859-1862 , 2006
- 74) Petz LD : A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia . Br J Haematol 124 : 712-  
716 , 2004
- 75) 会告 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 49 : 398-402 , 2003
- 76) Shirey RS , Boyd JS , Parwani AV , et al : Prophylactic antigen-matched donor blood for patients with warm  
autoantibodies : an algorithm for transfusion management . Transfusion 42 : 1435-1441 , 2002
- 77) Provan D , Butler T , Evangelista ML , et al : Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment  
of autoimmune cytopenias in adults . Haematologica 92 : 1695-1698 , 2007
- 78) Moyo VM , Smith D , Brodsky I , et al : High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia .  
Blood 100 : 704-706 , 2002
- 79) 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 44 : 237-242 , 1993 .
- 80) 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 44 : 237-242 , 1993
- 81) Pignon J-M , Poirson E , Rochant H : Danazol in autoimmune haemolytic anaemia . Br J Haematol 83 : 343-345 , 1993
- 82) Emilia G , Messori C , Longo G , et al : Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune  
haematological disorders . Br J Haematol 93 : 341-344 , 1996
- 83) 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 22 : 581-583 , 2001
- 84) 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 43 : 820-822 , 2003
- 85) Ahn YS , Harrington WJ , Byrnes JJ , et al : Treatment of autoimmune hemolytic anemia with vinca-loaded platelets .  
JAMA 249 : 2189-2194 , 1983
- 86) 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 81 : 423-425 , 2006
- 87) Scaradavou A , Bussel J : Evans syndrome . Results of a pilot study utilizing a multiagent treatment protocol . J  
Pediatr Hematol Oncol 17 : 290-295 , 1995
- 88) Zecca M , Nobili B , Ramenghi U , et al : Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia

- in children . Blood 101 : 3857-3861 , 2003
- 89 ) Webster D , Ritchie B , Mant MJ : Prompt response to rituximab of severe hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies . Am J Hematol 75 : 258-259 , 2004
- 90 ) Zecca M ,Nobili B ,Ramenghi U ,et al . Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children . Blood 101 : 3857-3861 , 2003
- 91 ) Webster D , Ritchie B , Mant MJ . Prompt response to rituximab of severe hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies . Am J Hematol 75 : 258-259 , 2004
- 92 ) Garvey B : Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders . Brit J Haematol 141 : 149-169 , 2008 .
- 93 ) 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 266 : 484-491 , 2009
- 94 ) Rodon P , Breton P , Courouble G : Treatment of pure red cell aplasia and autoimmune haemolytic anaemia in chronic lymphocytic leukaemia with Campath- 1 H . Eur J Haematol 70 : 319-321 , 2003
- 95 ) Karlsson C , Hansson L , Celsing F , et al : Treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia in B-cell chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab ( humanized CD52 monoclonal antibody ) . Leukemia 21 : 511-514 , 2007
- 96 ) 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 50 : 892-899 , 2009
- 97 ) 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 117 : 712-715 , 2002
- 98 ) 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 117 : 712-715 , 2002
- 99 ) 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 75 : 60-64 , 2005
- 100 ) 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 129 : 534-538 , 2005
- 101 ) 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 80 : 246-249 , 2004
- 102 ) O'connor BM , Clifford JS , Lawrence WD , et al : Alpha-interferon for severe cold agglutinin disease . Ann Intern Med 111 : 255-256 , 1989
- 103 ) Geffray E , Najman A : Efficacy of danazol in autoimmune hemolytic anemia with cold agglutinins . 4 cases . Presse Med 26 : 1472-1475 , 1992
- 104 ) Berentsen S ,Ilvestad E ,Gjertsen BT ,et al:Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease:a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients . Blood 103 : 2925-2928 , 2004
- 105 ) 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 33 : 897-901 , 1992
- 106 ) Sokol RJ ,Hewitt S ,Stamps BK ,et al:Autoimmune haemolysis in childhood and adolescence . Acta Haematol 72 : 245-257 , 1984

- 107) 宮崎澄雄：小児貧血の臨床．日本医事新報 3408：23-27，1989
- 108) Zupanska B , Lawkowicz W , Gorska B , et al : Autoimmune haemolytic anaemia in children . Br J Haematol 34 : 511-520 , 1076
- 109) Habibi B , Homberg J-C , Schaison G , et al : Autoimmune hemolytic anemia in children . A review of 80 cases . Am J Med 56 : 61-69 , 1974
- 110) Kamiyama R , Saitoh K , Hirotsawa S , et al : Two patients with autoimmune disease developing into non-Hodgkin's lymphoma . Acta Haematol Jpn 49 : 915-921 , 1986
- 111) 小峰光博、原田浩史、三輪史朗、他：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 63-67，1998
- 112) 小峰光博、原田浩史、三輪史朗、他：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 83-86，1999
- 113) 小峰光博、原田浩史、三輪史朗、他：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 64-66，1997
- 114) 前川 正、小峰光博、唐沢正光、他：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 134-135，1990
- 115) Berentsen S , Ulvestad E , Tjonnfjord GE , et al : Primary chronic cold agglutinin disease : a population based clinical study of 86 patients . Haematologica 91 : 460-466 , 2006
- 116) Berentsen S , Beiske K , Tjonnfjord GE , et al : Primary chronic cold agglutinin disease : An update on pathogenesis , clinical features and therapy . Hematology 12 : 361-370 , 2007
- 117) Sokol RJ , Booker DJ , Stamps R , et al : Cold haemagglutinin disease : clinical significance of serum haemolysins . Clin Lab Haematol 22 : 337-344 , 2000
- 118) Petz LD : Cold antibody autoimmune hemolytic anemias . Blood Rev 22 : 1-15 , 2008
- 119) Barros MM , Blajchman MA , Bordin JO : Warm autoimmune hemolytic anemia : recent progress in understanding the immunobiology and the treatment . Transfus Med Rev 24 : 195-210 , 2010 .
- 120) Lechner K , Jäger U : How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults . Blood 116 : 1831-1838 , 2010 .

# 骨髓線維症

## 診療の参照ガイド（平成 22 年度改訂版）

### 骨髓線維症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】

赤司 浩一 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学

#### 【メンバー】

下田 和哉 宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野

今村 雅寛 北海道大学大学院医学研究科  
内科学講座血液内科学分野

岡村 孝 久留米大学医学部内科学講座血液・腫瘍内科部門

大屋敷一馬 東京医科大学内科学第一講座

竹中 克斗 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学

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  
研究代表者 小澤敬也

平成 23 年（2011 年）3 月



## 目 次

1 . 定義.....	181
2 . 疫学.....	181
1) 発症率.....	181
2) 好発年齢.....	181
3 . 臨床所見.....	181
1) 臨床症状.....	182
2) 初診時検査成績.....	182
4 . 診断.....	184
1) 診断.....	184
2) 鑑別診断.....	185
5 . 予後.....	185
1) 予後.....	185
2) 予後因子、リスク分類.....	186
6 . 治療.....	188
1) 治療方針.....	188
2) 薬物療法.....	188
(1) 蛋白同化ホルモン.....	188
(2) Melphalan .....	189
(3) IMiDs .....	189
(4) JAK2阻害剤 .....	191
3) 脾臓摘出、放射線照射.....	193
4) 造血幹細胞移植.....	193
(1) 自己末梢血幹細胞移植.....	193
(2) 同種造血幹細胞移植.....	194
(3) 移植時期.....	196
付表	
H16年度修正原発性骨髄線維症の重症度分類 .....	197
参考文献.....	198



## 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。

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、真性多血症、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 難治性疾患克服研究事業（研究代表者 溝口秀昭、小峰光博、小澤敬也）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2009年の11年間に、466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。

厚生労働省の平成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、発症患者数は1996年が7例、97年が10例、98年が6例であり、これらをもとにしたわが国における原発性骨髄線維症の推定有病者数は480人と推定されている。

### 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65歳である。図1に診断時の年齢階層を示す。男女比は1.96：1と、男性に多い。

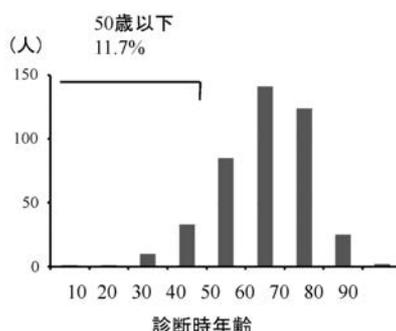


図1 診断時の年齢階層

## 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われる。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。もちろん、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) 貧血様症状

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33%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16%に認める。

##### (3) 出血症状

紫斑、歯肉出血などの出血傾向を3%に認める。

##### (4) 体重減少、発熱、盗汗

6%にこれらの全身症状を認める。

#### 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71%に見られる。

血小板数異常 血小板数10万/ $\mu$ L未満は33%に見られる。一方、12%の症例では50万/ $\mu$ L以上と上昇している。

末梢血塗抹標本検査 赤芽球を87%に、巨大血小板を44%に、涙滴状赤血球を69%に認めている。末梢血にblastが1%以上出現する症例は61%にみられる。

##### (2) 肝脾腫

脾腫を87%に、肝腫大を69%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<sup>1)</sup>。del(20q11q13)、del(13q12q22)、trisomy8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、真性多血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、真性多血症、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。

#### (5) JAK 2 変異、MPL 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<sup>2-5)</sup>。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。*JAK2*以外には、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<sup>6,7)</sup>。

なお、*JAK2* V617F変異は、原発性骨髄線維症以外に真性多血症の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多血症 (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<sup>8)</sup>。*MPL*の変異は、本態性血小板血症の3 - 4 %にも出現する。

#### (6) その他の遺伝子変異

##### *TET2*

原発性骨髄線維症の17%に*TET2*変異を認める<sup>9,10)</sup>。*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<sup>11,12)</sup>。変異によりほとんどの例で*TET2*蛋白のC末端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、真性多血症の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。

##### *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%<sup>13)</sup>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<sup>14)</sup>。*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共に、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<sup>15)</sup>。

##### *ASXL1*

少数例における検討ではあるものの、原発性骨髄線維症11例中3例に*ASXL1*の変異が報告されている<sup>16)</sup>。*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<sup>17)</sup>。*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。

##### *EZH2*

少数例における検討ではあるものの、原発性骨髄線維症30例中4例 (13%) に、*EZH2*の変異を認める<sup>18)</sup>。*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<sup>19)</sup>。*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%にも認められる。

表1. 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. JAK 2 変異 (末梢血好中球を用いておこなう)

#### 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が、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 (髓外造血) 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。

細網線維やコラーゲン線維の増生を伴わない「前線維期」の骨髄は過形成であり、好中球と異型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。髓外造血により、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。しばしば巨脾となる。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、巣状に造血が残存している部位では巨核球の異形が目立つ。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。

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。*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多血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。また、原発性骨髄線維症の約半数の症例では*JAK2*や*MPL*の変異は検出されず、その場合、二次性の骨髄線維化をきたしうる疾患を除外して診断する必要がある。

WHOの診断基準を表2に示す<sup>20)</sup>。大項目3つすべてと、4つの小項目のうち2つを満たしたときに原発性骨髄線維症と診断する。

表2. WHOによる原発性骨髄線維症の診断基準

大項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>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型があること、あるいは、細網線維の増生が認められない場合は、巨核球の増殖と異型に加え、顆粒球系細胞の増加と、しばしば赤球造血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)</li> <li>2 慢性骨髄性白血病、真性多血症、骨髄異形成症候群、他の骨髄系腫瘍の診断基準を満たさない</li> <li>3 <i>JAK2 V617F</i> 変異や<i>MPL W515 K/L</i>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、反応性的変化ではないこと</li> </ol>
小項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 末梢血に赤芽球、骨髄芽球が出現</li> <li>2 血清LDHの増加</li> <li>3 貧血</li> <li>4 触知可能な脾腫</li> </ol>

## 2) 鑑別診断

基礎疾患があり、それに反応して二次性に骨髄線維症がみられるものがあり、これらを二次性骨髄線維症とよぶ。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. 真性多血症 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<sup>21)</sup>。

頻度は稀なもの、ヘアリーセル白血病、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

1999-2009年の本邦での新規発症466例の解析では、5年生存率38%、生存期間中央値は3.4年であり(図2)、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<sup>22)</sup>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27%、出血6%、白血化15%である。

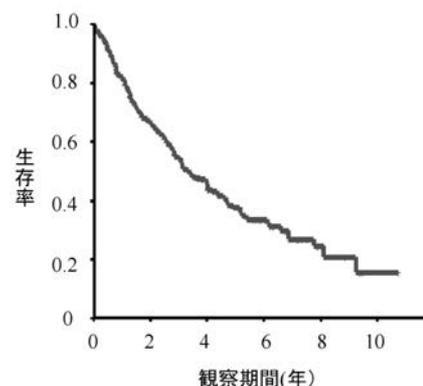


図2. 本邦の原発性骨髄線維症の生命予後

## 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。現在までに報告されている予後因子を示す(表3)。

- (1) 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blastの増加、男性、血小板低値が予後不良因子であった<sup>22)</sup>。Hb 10 g/dL未満、WBC 4000/ $\mu$ L未満または30,000/ $\mu$ L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ヶ月となった。
- (2) 55歳以下に限ったヨーロッパより報告された121例での検討では、生存期間の中央値は128ヶ月であり、Hb 10 g/dL未満、熱、発汗、体重減少などの症状の持続、末梢血でのblastの出現(1%以上)が独立した予後不良因子であった<sup>23)</sup>。この3つの予後因子のうち、1つ以下しか有さない群(88例)では、緩徐な臨床経過をたどり、平均生存期間は176ヶ月であった。一方、2つ以上のリスクファクターを有する群(28例)では平均生存期間は33ヶ月であった。
- (3) International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatmentから発表された予後不良因子は、65歳以上、持続する臨床症状、Hb<10 g/dL、白血球数>25,000/ $\mu$ L、末梢血の芽球 1%の5項目である<sup>24)</sup>。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135ヶ月、95ヶ月、48ヶ月、27ヶ月である。
- (4) 1997年に岡村らによって行われた本邦での原発性骨髄線維症の実態調査<sup>21)</sup>の後方視的集積症例を用いて、谷本らは本邦の原発性骨髄線維症患者の予後因子を抽出した。70歳以下の原発性骨髄線維症患者246例の独立した予後不良因子は、男性、Hb 10 g/dL未満の貧血、発熱、発汗、体重減少の持続、末梢血での骨髄芽球の出現(1%以上)である。4つの予後不良因子のうち1個以下を有する場合を低リスク群、2個以上有する場合を高リスク群とすると、10年生存率は、低リスク群で84%、高リスク群で31%である。

なお、染色体異常の有無は、予後に影響を与えない<sup>1)</sup>。ただし、13q- と20q- 以外の染色体異常がある場合の予後は、それ以外の染色体異常を有する症例や、正常核型の症例に較べ不良である。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<sup>25)</sup>。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。

表3. 原発性骨髓線維症のリスク分類

報告者 (報告年)	予後不良因子	予後評価		
		予後不良因子の数	リスク分類	生存期間中央値(月)
Dupriez et al. (1996)	Hb < 10g/dL	0	低リスク	93
	WBC < 4,000/ $\mu$ L又は> 30,000/ $\mu$ L	1	中間リスク	26
		2	高リスク	13
Cervantes et al. (1998)	Hb < 10g/dL	0~1	低リスク	176
	発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 末梢血骨髓芽球 $\geq$ 1%	2~3	高リスク	33
International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (2008)	年齢 $\geq$ 65歳	0	低リスク	135
	発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 Hb < 10g/dL	1	中間 Iリスク	95
		2	中間 IIリスク	48
	WBC > 25,000/ $\mu$ L	$\geq$ 3	高リスク	27
	末梢血骨髓芽球 $\geq$ 1%			
特発性造血障害研究班 (谷本他)	男性	0~1	低リスク	111
	Hb < 10g/dL 発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 末梢血骨髓芽球 $\geq$ 1%	$\geq$ 2	高リスク	34

上記の各リスク分類を用いて1999年以降2009年までに前向きに経過観察している本邦の原発性骨髓線維症の予後を分類すると、図3のようになる。各群に有意差が得られる分類は、Cervantesの分類と本班の分類である。

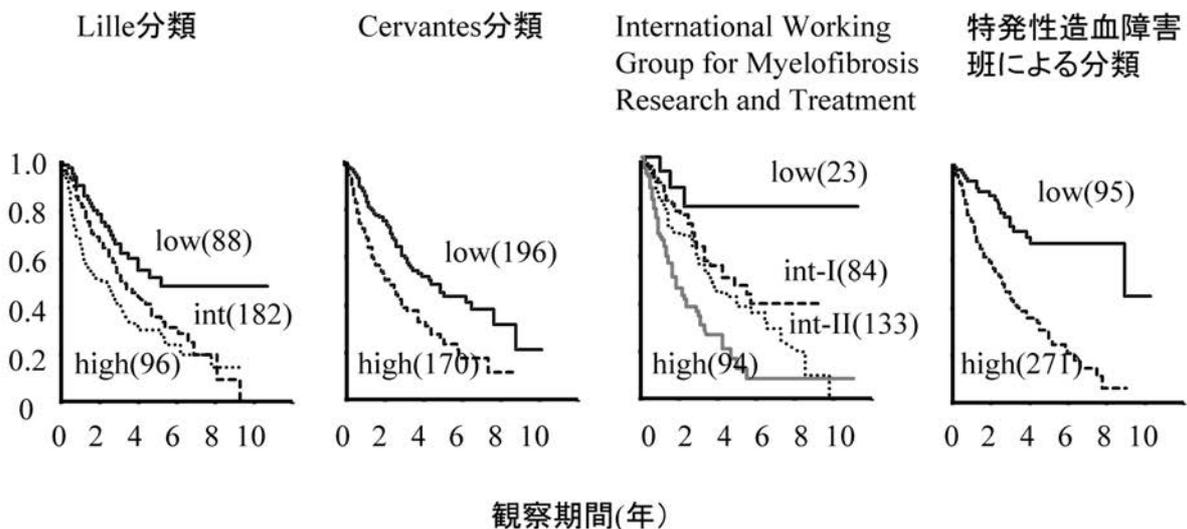


図3. 本邦で前向きに症例集積している原発性骨髓線維症の、報告されているリスク別の予後

これらの診断時の症状、検査値をもとにしたリスク分類の他に、経過中の検査値をもとに予後不良群を抽出するdynamic modelも提唱されている<sup>25)</sup>。370例の骨髓線維症を、初診時の種々の臨床データをもとに2分した際、生存期間中央値が12ヶ月未満となるパラメータは、血小板数5万/ $\mu$ L未満、末梢血あるいは骨髓の芽球10%異常、17番染色体の異常の3つであった。初診時にこれらの予後不良な指標を有さなかった293例のその後の経過を観察すると、20例が血小板数5万/ $\mu$ L未満になり、26例が末梢血あるいは骨髓の芽球が10%以

上になり、6例が17番染色体の異常が途中で出現した。これらの所見が1つでも出現した場合、その後の生存期間中央値は12ヶ月と不良である。

参考のため、巻末にH16年度修正の原発性骨髄線維症の重症度分類を示す。

## 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や、造血幹細胞移植の際の、骨髄破壊的前治療と非破壊的前治療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。表3のいずれかのリスク分類において中間群 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。低リスク群に移植を行った場合、治療関連死が少なく移植成績も良好であると予想されるものの、低リスク群は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」の方針が望ましいであろう。経過観察中に血小板数5万/ $\mu$ L未満、末梢血あるいは骨髄の芽球10%以上、17番染色体の異常など、骨髄線維症の増悪を示唆する所見が得られた場合には、未だ低リスク群に該当しても、特に若年者の場合は造血幹細胞移植を考慮する。

薬物療法のうち、蛋白同化ホルモンと、サリドマイドとその誘導体は、原発性骨髄線維症に伴う血球減少の改善を目的に行われる。少量メルファラン+ステロイド療法は、生命予後の改善が期待される成績が報告されたが、その後追加の成績の報告がないことに留意が必要である。

脾腫に伴う腹痛などの症状が著しい場合は、ハイドレアの投与を行い、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。

現在開発中のJAK2阻害剤は、腫瘍クローンの著明な減少、消失はきたさないものの、線維症に伴う自覚症状、脾腫などの改善効果を有する。生命予後の改善効果は、今後の検討課題である。

本邦において、日常診療として実施可能な治療法には、輸血療法、蛋白同化ホルモン、メルファラン、脾臓摘出、脾照射、同種造血幹細胞移植がある。サリドマイド、レナリドマイドによる治療は、施設の倫理委員会の承認を得て、薬剤の個人輸入が必要である。自己末梢血幹細胞移植は、臨床研究としての施行が望ましい。今後の本邦での臨床試験が待たれる治療には、ポマリドマイド、INCB018424、CEP-701、TG101209などがある。

### 2) 薬物療法

#### (1) 蛋白同化ホルモン

Cervantesらは輸血依存性またはHb 10 g/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<sup>®</sup>) 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<sup>26)</sup>。本邦ではダナゾールではなく、酢酸メテノロン(プリモボラン<sup>®</sup>)が用いられることが多い。酢酸メテノロン投与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<sup>27)</sup>。

## (2) メルファラン

左季肋下 5 cm以上の脾腫、Hb 10 g/dL未満または輸血依存性、白血球20,000/ $\mu$ L以上、血小板100万/ $\mu$ L以上のいずれかを有する原発性骨髄線維症104例（36歳から80歳、中央値64歳）に対し、少量メルファラン（1日量2.5 mg、週3回投与）が投与された<sup>28</sup>。3ヶ月後に効果が認められなかった例では連日投与に変更され、効果があった症例では再発するまで、効果を認めなかった症例では最長3年まで投与された。評価可能99症例中、66例（66.7%）で脾腫の縮小および血液学的検査成績の正常化を認め、40例（40.4%）では臨床症状または検査値異常の部分的な改善を認めた。効果発現までに、中央値で6.7ヶ月（1.3~47ヶ月）要している。左季肋下 5 cm以上の脾腫があった88例中20例（22.7%）で脾腫が消失した。血小板増多を認めた14例中13例（92.8%）で、白血球増多を認めた28例中24例（85.7%）で、それぞれ血小板数、白血球数は正常化した。輸血は必要としないが、Hb 10 g/dL未満であった20例中12例で貧血の改善を認めた。輸血を要した16例中6例で輸血非依存性となり、3例では輸血必要量が減少した。33例（33.3%）は無効であった。全症例での5年生存率は47%、10年生存率は10%であったが、メルファラン投与が効果を認めた症例の生存期間中央値は71.2ヶ月と、効果を認めなかった症例での36.5ヶ月と較べ有意に延長していた。主な副作用は骨髄抑制であり、99例中32例で生じている。このうち18例（17%）ではメルファランの減量により、14例（13%）では中止により改善している。このように少量メルファラン投与は約2/3の症例で臨床効果を有し、2年以上にわたりその効果は持続しているが、その後追加の成績の報告がないことに留意が必要である。

## (3) IMiDs

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50 mgと0.5 mg/kgの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<sup>29</sup>。主な有害事象は、眠気、末梢神経障害、便秘である。サリドマイドに較べTNF- $\alpha$ の抑制作用が約10倍強力なレナリドマイドには、貧血の改善が22%に、脾腫の改善が33%に、血小板減少症の改善が50%に認められる<sup>30</sup>。さらに、新規のサリドマイド誘導体であるポマリドマイドの第II相試験も行われており、ポマリドマイド0.5 mg/日+プレドニゾロン投与により、22例中8例（36%）に貧血の改善がみられる<sup>31</sup>。グレード3以上の好中球減少が5%に、血小板減少が9%に出現している。

### a. サリドマイド

原発性骨髄線維症に対するサリドマイドの効果を表4に示す。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、合計で77例の原発性骨髄線維症患者に100 mgから開始して800 mgまでのサリドマイドが投与されている<sup>32</sup>。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。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。

そこで、50 mgのサリドマイドと0.5 mg/kgのプレドニゾロンの併用という少量サリドマイド療法の効果が21例の原発性骨髄線維症患者で検討された<sup>29</sup>。投与開始3ヶ月後の治療脱落率は5%と低く、サリドマイド50 mgは大部分の症例で継続投与が可能であること、半数程度の患者に貧血、血小板減少症の改善がみられることが報告された。しかし、併用されているプレドニゾロン中止後に症状の改善が消失する例があること

から、サリドマイド単独の効果の検証が望まれていた。2004年にイタリアとフランスのグループから、18歳から80歳まで(年齢中央値68歳)の63例の原発性骨髄線維症患者に対するサリドマイドの効果は報告された<sup>33)</sup>。サリドマイドが50 mg/日から投与され、月ごとに最大400 mgまで倍増された。半数の患者で100 mg/日以上サリドマイドの投与が可能であったが、50 mgの投与も継続不能な患者も25%存在した。治療開始6ヶ月時点での脱落率は51%であり、その理由はサリドマイドの効果認められないことではなく、全員副作用のためであった。4週間以上サリドマイド内服が可能であった患者の22%で貧血が改善し、輸血依存性患者の39%が輸血を必要としなくなった。サリドマイド投与前に10万/ $\mu$ L未満の血小板減少を示した患者の22%で血小板数が5万/ $\mu$ L以上の上昇を示しており、少量サリドマイド治療の安全性と有効性が報告された。この報告を含めて、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<sup>33-35)</sup>。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、サリドマイドは少量長期間投与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。

本邦でサリドマイドが投与された10例の検討でも、海外からの報告とほぼ同様な治療効果であった(表4)。

表4. 原発性骨髄線維症に対するサリドマイドの効果

報告年		—2002年	2003年	2004年	2004年	本邦
患者 背景	症例数	77	21	16	63	10
	年齢中央値(歳)		63	59	68	64
	骨髄増殖性腫瘍の既往(%)	31	28	0	22	0
	輸血依存の割合(%)	39	48	44	41	60
治療	サリドマイド投与量(mg/日)	100-800	50	100-400	50-400	50-300
	併用療法	種々	PSL	なし	種々	
	治療開始3ヶ月間の脱落率(%)	43	5	24	24	10
効果	輸血非依存になった割合(%)	25	40	57	39	33
	血小板5万/ $\mu$ L以上の上昇(%)	36	76	-	41	67
	2 cm以上の脾腫の改善(%)	30	43	19	42	20

#### b. レナリドマイド

68例の線維症(原発性骨髄線維症51例以外に、真性多血症から線維症に移行した7例、本態性血小板血症から線維症に移行した10例の二次性骨髄線維症も含む)に対するレナリドマイド単剤の第2相試験の結果が、MayoクリニックとM.D. Andersonがんセンターから報告されている<sup>30)</sup>。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。ヘモグロビン値が正常化した症例は8例、骨髄の線維化が改善した症例は2例である。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。グレード3以上の好中球減少は31%、血小板減少は19%に生じている。非血液学的な有害事象として、倦怠感が25%、発疹、掻痒がともに30%近くにみられているが、重篤なものはない。

レナリドマイドとステロイドの併用療法第2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いる<sup>36)</sup>。対象は、男性23名、女性17名、合計40名の原発性骨髄線維症であり、年齢中央値は62歳(範囲41-

86歳)であった。血小板数が10万/ $\mu$ L未満の場合5 mg/日の、10万/ $\mu$ L以上の場合は10 mg/日のレナリドマイドを、21日間投与、7日間休薬の28日を1サイクルとし、計6サイクルの投与が行われた。プレドニゾロンは、第1サイクルは30 mg/日、第2サイクルは15 mg/日、第3サイクルは15 mg/日、隔日で投与された。第4サイクル以降は、ステロイドの併用は行われていない。

観察期間中央値22ヶ月(範囲6~27ヶ月)の時点で、40例中12例(30%)に効果がみられている。治療開始後4ヶ月時点での総有効率は23%、12ヶ月時点では30%であった。Hb<10 g/dLあるいは、輸血依存性であった23名中7名(30%)にHbの上昇が、左季肋下に5 cm以上の脾腫を認めた24名中10名(42%)に脾腫の改善がみられている。レナリドマイドとステロイドの併用療法開始前に、2名が好中球減少症を、6名が血小板減少症を呈していたが、好中球数や血小板数の改善は認められていない。何等かの治療効果を有した12例中、2名は6ヶ月、9ヶ月の時点で治療効果を消失したが、残りの10例では治療効果が持続している(観察期間中央値18ヶ月、範囲3.5~24ヶ月)。

有害事象は、グレード1-2の貧血はほぼ全員に、グレード3-4の貧血が17名(42%)にみられている。グレード3-4の好中球減少は23名(58%)に、血小板減少は5名(13%)に、血小板増加は11名(27%)に生じていた。造血系以外の有害事象としては、グレード3-4の下痢が6名に、紅斑が2名に生じている。

#### c. ポマリドマイド

原発性骨髄線維症、あるいは真性多血症、本態性血小板血症に続発する二次性線維症に伴う貧血に対して、ポマリドマイドの安全性と有用性が検討された<sup>31)</sup>。ポマリドマイド2 mg/日、ポマリドマイド2 mg/日+プレドニゾロン、ポマリドマイド0.5 mg/日+プレドニゾロン、プレドニゾロンの4群にわたって第2相無作為2重盲検試験であり、解析対象例は84例である。線維症に伴う貧血改善効果の検討であるため、白血球数1000/ $\mu$ L未満、血小板数5万/ $\mu$ L未満の症例は含まれていない。ポマリドマイドの投与は最長48週行われ、治療効果があり、有害事象が問題とならない症例ではさらに延長されている。プレドニゾロンは30 mg/日投与された。連日4週間投与に引き続き、15 mg/日、連日4週間、15 mg/日、隔日4週間と減量され、合計12週間の投与が行われた。貧血の改善は、ポマリドマイド2 mg/日投与群22例中5例(23%)に、ポマリドマイド2 mg/日+プレドニゾロン投与群19例中3例(16%)に、ポマリドマイド0.5 mg/日+プレドニゾロン投与群22例中8例(36%)に、プレドニゾロン投与群21例中4例(19%)にみられている。プレドニゾロンのみを投与した4例にも貧血の改善はみられているが、このうち3名では、2.3~5.5ヶ月の間に治療効果は失われている。84例中20例に貧血の改善が認められており、治療前に輸血依存性であった65例中15例は、輸血非依存性となっている。特に、ポマリドマイド0.5 mg/日+プレドニゾロン投与群では、輸血依存性であった15例中7例が、輸血非依存となっている。

48週間の治療予定であったが、22名(26%)では、12週以前に治療が中止されている。その理由は、9例が治療効果不十分、あるいは原病の進行、6例が有害事象のため、4例が同意の撤回、3例が治療とは無関係な原因による死亡のためである。グレード3以上の有害事象は少なく、好中球減少が8%に、血小板減少が11%に、感染症が11%に、血栓症が4%にみられている。

#### (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<sup>2-5)</sup>、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阻害剤の効果に期待

が集まっている。

臨床試験が行われているJAK 2 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、JAK 2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JAK 2 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JAK 2 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の変異以外に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阻害剤が原発性骨髄線維症の生命予後を改善するかに関しては、今後の課題である。

#### a . INCB018424

原発性骨髄線維症、真性多血症、本態性血小板血症に続発する骨髄線維症の153例が第I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<sup>(37)</sup>。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。

#### b . CEP-701 (Lestautinib)

FLT3阻害剤として開発が行われてきたCEP-701は、JAK2のキナーゼ活性も阻害する。そのため、JAK2変異陽性の原発性骨髄線維症、および真性多血症、本態性血小板血症に引き続いて生じた2次性骨髄線維症を対象に第II相試験が行われた。22例中6例に治療効果がみられており、3例は脾腫が改善、2例は輸血依存性からの脱却、1例は好中球、血小板数、脾腫が改善した。骨髄の線維化の改善は観察されていない。末梢血好中球の変異JAK2の割合の減少はみられていない。血液毒性以外の主な有害事象は下痢であり、68%の症例に出現している。グレード3、4の下痢も9%の症例にみられた<sup>(38)</sup>。

## c . TG101348

原発性骨髄線維症、あるいは真性多血症、本態性血小板血症に引き続き生じた二次性骨髄線維症59例を対象に臨床試験が行われた<sup>39)</sup>。33例が3ヶ月以上の治療を完遂し、このうち22例に50%以上の脾腫の縮小、9例に脾腫の消失がみられた。治療前に白血球が増加していた21例中15例では、白血球数が正常化している。48%の症例では、末梢血好中球の変異 $JAK2$ の割合が50%以上減少した。主な有害事象は、血液毒性である。治療前に輸血の必要がない症例が24例あり、そのHb中央値は9.6 g/dLであった。この24例では、グレード3/4の貧血が42.8%に出現している。59例中18例(31%)が治療を脱落しており、うち7例は有害事象(血小板減少3例、好中球減少1例)のためであった。血液毒性以外の有害事象は軽微であり、嘔気、嘔吐、無症候性の高リパーゼ血症などがある。

## d . XL019

XL019投与により、半数近くの症例に脾腫の減少がみられ、Hbの増加、輸血量の減少、白血球数の減少、自覚症状の改善なども観察される。しかし、可逆性であるものの、蟻走感、末梢神経障害、混迷、平衡感覚の障害などの神経毒性が高率に生じており、臨床試験は中断されている。

## 3) 脾臓摘出、放射線照射

脾腫にともな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<sup>40)</sup>。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。

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<sup>41)</sup>。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。

## 4) 造血幹細胞移植

## (1) 自己末梢血幹細胞移植

Hb 10 g/dL未満、血小板10万/ $\mu$ L未満、白血球4,000/ $\mu$ L未満または脾腫に伴う症状を有する原発性骨髄線維症27症例(平均59歳、45~75歳)に対し、薬剤の投与なし(2例)、G-CSF単独投与(17例)、アントラサイクリン、シタラピン投与後にG-CSFを投与して(8例)自己末梢血幹細胞が採取された<sup>42)</sup>。原発性骨髄線維症患者末梢血のCD34陽性細胞は増加しており、動員しなくても2例では末梢血幹細胞の採取が可能であっ

た。平均 $11.6 \times 10^6/\text{kg}$ のCD34陽性細胞が採取できた。この27症例中21例が、ブスルファン（16 mg/kg）による前治療後に自己末梢血幹細胞移植を受けた。好中球、血小板の生着は平均21日でみられたが、5例では好中球または血小板の回復が遅延したためにバックアップの末梢血幹細胞の輸注を要した。移植後、6例が死亡しており、このうち3例は原発性骨髄線維症の悪化のためであった。移植前貧血を呈した17例中10例で貧血の改善を認めた。移植前の血小板数が $10\text{万}/\mu\text{L}$ 未満であった8症例中4例で、血小板数は $10\text{万}/\mu\text{L}$ 以上となった。症状を有する脾腫は10例中7例で改善を認め、平均観察期間390日における移植後2年の全生存率は61%であった。

## (2) 同種造血幹細胞移植（表5）

原発性骨髄線維症に対し同種造血幹細胞移植は治癒的治療となり得ることが報告されている。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あり、生着不全は10%以下である。また、生着に伴い半数以上の症例で骨髄の線維化が消失する。しかし、原発性骨髄線維症に対する骨髄破壊的治療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%に留まっている。また比較的高齢者に発症することから、骨髄破壊的前治療の適応になりにくい症例も多く、治療関連毒性がより少ない骨髄非破壊的前治療後の移植に期待が集まっている。

骨髄線維症に対する同種移植のまとまった成績は、1999年にEBMT、Fred Hutchinsonがんセンターから報告された<sup>43)</sup>。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例の年齢中央値は42歳（4歳~53歳）であり、貧血、白血球減少、血小板減少がそれぞれ35例、22例、21例に見られている。49例がHLAが一致した血縁者間移植であり、HLAの1座不一致血縁者間移植が3例、HLA一致非血縁者間移植が3例であった。移植前治療は、TBIを含むレジメンが35例、ブスルファンを含むレジメンが17例であり、GVHD予防は、47例がシクロスポリン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、好中球は中央値20日（11~50日）、血小板は中央値28日（10~393日）で生着が確認されている。移植後の観察期間は中央値36ヶ月（6~223ヶ月）であり、予測5年生存率は $47 \pm 8\%$ 、Event-free生存率は $39 \pm 7\%$ であった。再発は13例（24%）に出現し、移植1年以内の移植関連死亡は27%に認められている。

現在までに最も症例数が多い骨髄破壊的前治療後の造血幹細胞移植による治療成績は、シアトルグループからの104例（年齢中央値49歳、範囲18-70歳）の報告である<sup>44)</sup>。骨髄非破壊的前治療後の移植（ミニ移植）が9例含まれているため、骨髄破壊的前治療後の造血幹細胞移植は95例となる。原発性骨髄線維症が62例、原発性骨髄線維症の白血化が7例、残りは二次性の骨髄線維症に対して移植が行われている。59例が血縁者間移植であり、45例が非血縁者間移植である。移植ソースは骨髄が43例、末梢血幹細胞が61例である。骨髄破壊的移植95例のうち、59例が血中濃度を調節したブスルファン/サイクロフォスファミド（targeted BU/CY）による前治療をうけている。生着不全は、骨髄破壊的前治療をうけた95例中5例、ミニ移植をうけた9例中2例にみられており、移植後100日以内の死亡は13%、5年予測総生存率は61%である。

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<sup>45)</sup>。21例の骨髄線維症（原発性15例、二次性6例）に対し、ブスルファン（10 mg/kg）、フルダラピン（180 mg/qm）、抗ヒト胸腺細胞抗体による前治療後に同種造血幹細胞移植を行った。年齢中央値は53歳（32~63歳）であり、ドナーは血縁者が8例、非血縁者が13例である。好中球の生着は16日（11~26日）、血小板の生着は23日（9~139日）にみられ、移植後100日の時点では20例が完全ドナー型の造血を示した。

移植後100日の時点で移植関連死亡は0%であり、その後3例が感染症、急性GVHD、肝不全で死亡している。移植後1年の移植関連死亡は16%、3年総生存率は84%であった。16例中12例(75%)は移植後に骨髄の線維化が消失し、骨髄線維症に対するミニ移植は、移植関連死亡も少なく安全に行えることが判明した。その後、症例数を増やしての骨髄非破壊的前治療後の造血幹細胞移植の前向き試験において、移植関連死亡24%、総生存率45%と報告されている<sup>46)</sup>。

1986年から2006年の間に骨髄線維症に対し造血幹細胞移植がなされたItaliano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)からの100例(年齢中央値49歳、範囲21 - 68歳)の報告は、骨髄非破壊的前治療による造血幹細胞移植を52例含んだものである<sup>47)</sup>。2001年以降の移植が65例と過半数を占めており、HLA一致同胞からの移植が78例である。生着不全は12%であり、移植後1年の移植関連死亡は35%、予測される3年総生存率は42%、無病生存率は35%であった。多変量解析では、2001年以降の移植例、診断から移植までの経過が短い症例、HLA一致同胞からの移植例が予後良好であり、移植前治療が骨髄破壊的治療か骨髄非破壊的治療であるかは、予後に影響を与えておらず、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位置づけに関しては、今後の検討課題である。

本邦においては、1993年から2008年の間に、64例の骨髄線維症に対し同種造血幹細胞移植が施行されている。年齢中央値は51歳(範囲21~71歳)である。詳細が判明している範囲では、ドナーはHLA一致血縁37例、HLA不一致血縁1例、HLA一致非血縁11例、HLA不一致非血縁10例であり、骨髄移植が30例、末梢血幹細胞移植が24例、臍帯血移植が7例である。移植前治療は骨髄破壊的28例、骨髄非破壊的32例である。生着不全は4例(6%)に生じ、好中球の生着は中央値18日(範囲11~54日)、血小板の生着中央値は31日(範囲11~287日)である。グレード2以上のGVHDは26例(43%)に、広範型慢性GVHDは21例(40%)に生じている。移植関連死亡は34%、5年生存率は48%である。

表5. 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 死亡率	総生存率
Guardiola (1999)	55	42(4 -53)	骨髄破壊的	49/6	9%	27%	47%
Deeg (2003)	56	43(10 -66)	骨髄破壊的	36/20	5%	32%	58%
Kerbauy (2007)	104	49 (18 -70)	骨髄破壊的 95 RIST 9	59 / 45	10%	34%	61%
Partriarca (2008)	100	49 (21 -68)	骨髄破壊的 48 RIST 52	82 / 18	12%	43%	42%
Kroger(2009)	103	55(32 -68)	RIST 103	33/70	2%	16%	67%
Bacigalulpo (2010)	46	51 (24 -67)	RIST46	32 / 14		24%	45%
特発性造血班	64	51(21 -71)	骨髄破壊的 28 RIST 32	38/21	6%	34%	48%

### (3) 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<sup>48)</sup>。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<sup>49)</sup>。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<sup>50)</sup>。

付表

原発性骨髄線維症の重症度基準（平成16年度修正）

stage 1	軽症	以下のすべてを満たす
	末梢血芽球	3 % 未満
	ヘモグロビン濃度	10 g/dl以上
	白血球	3,000 ~ 30,000/μL
	血小板	100,000/μL以上
stage 2	中等症	白血球 3,000 ~ 30,000/μLで、以下の1項目を満たす
	末梢血芽球	3 ~ 5 %
	ヘモグロビン濃度	7 ~ 10 g/dL
	血小板	20,000 ~ 100,000/μL
stage 3	やや重症	白血球 3,000 ~ 30,000/μLで、以下の2項目を満たす
	末梢血芽球	3 ~ 5 %
	ヘモグロビン濃度	7 ~ 10g/dL
	血小板	20,000 ~ 100,000/μL
	あるいは、以下の1項目を満たす	
	末梢血芽球	5 %以上
	ヘモグロビン濃度	7 g/dL未満
	白血球	3,000/μL未満、または30,000/μL以上
	血小板	20,000/μL未満
stage 4	重症	以下の2項目を満たす
	末梢血芽球	5 %以上
	ヘモグロビン濃度	7 g/dL未満
	白血球	3,000/μL未満、または30,000/μL以上
	血小板	20,000/μL未満
stage 5	最重症	以下の3項目以上を満たす
	末梢血芽球	5 %以上
	ヘモグロビン濃度	7 g/dL未満
	白血球	3,000/μL未満、または30,000/μL以上
	血小板	20,000/μL未満

## 参考文献

- 1 ) Hidaka T , Shide K , Shimoda H , Kameda T , Toyama K , Katayose K , Kubuki Y , Nagata K , Takenaka K , Akashi K , Okamura T , Niho Y , Mizoguchi H , Omine M , Ozawa K , Harada M , Shimoda K . The impact of cytogenetic abnormalities on the prognosis of primary myelofibrosis: a prospective survey of 202 cases in Japan . *Eur J Haematol* 2009 ; 83 : 328-333 .
- 2 ) Baxter EJ , Scott LM , Campbell PJ , East C , Fourouclas N , Swanton S , Vassiliou GS , Bench AJ , Boyd EM , Curtin N , Scott MA , Erber WN , Green AR . Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK 2 in human myeloproliferative disorders . *Lancet* 2005 ; 365 : 1054-1061 .
- 3 ) James C , Ugo V , Le Couedic JP , Staerk J , Delhommeau F , Lacout C , Garcon L , Raslova H , Berger R , Bennaceur-Griscelli A , Villeval JL , Constantinescu SN , Casadevall N , Vainchenker W . A unique clonal JAK 2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera . *Nature* 2005 ; 434 : 1144-1148 .
- 4 ) Kralovics R , Passamonti F , Buser AS , Teo SS , Tiedt R , Passweg JR , Tichelli A , Cazzola M , Skoda RC . A gain-of-function mutation of JAK 2 in myeloproliferative disorders . *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1779-1790 .
- 5 ) Levine RL , Wadleigh M , Cools J , Ebert BL , Wernig G , Huntly BJ , Boggon TJ , Wlodarska I , Clark JJ , Moore S , Adelsperger J , Koo S , Lee JC , Gabriel S , Mercher T , D'Andrea A , Frohling S , Dohner K , Marynen P , Vandenberghe P , Mesa RA , Tefferi A , Griffin JD , Eck MJ , Sellers WR , Meyerson M , Golub TR , Lee SJ , Gilliland DG . Activating mutation in the tyrosine kinase JAK 2 in polycythemia vera , essential thrombocythemia , and myeloid metaplasia with myelofibrosis . *Cancer Cell* 2005 ; 7 : 387-397 .
- 6 ) Pardanani AD , Levine RL , Lasho T , Pikman Y , Mesa RA , Wadleigh M , Steensma DP , Elliott MA , Wolanskyj AP , Hogan WJ , McClure RF , Litzow MR , Gilliland DG , Tefferi A . MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders : a study of 1182 patients . *Blood* 2006 ; 108 : 3472-3476 .
- 7 ) Pikman Y , Lee BH , Mercher T , McDowell E , Ebert BL , Gozo M , Cuker A , Wernig G , Moore S , Galinsky I , DeAngelo DJ , Clark JJ , Lee SJ , Golub TR , Wadleigh M , Gilliland DG , Levine RL . MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia . *PLoS medicine* 2006 ; 3 : e270 .
- 8 ) Scott LM , Tong W , Levine RL , Scott MA , Beer PA , Stratton MR , Futreal PA , Erber WN , McMullin MF , Harrison CN , Warren AJ , Gilliland DG , Lodish HF , Green AR . JAK 2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis . *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 459-468 .
- 9 ) Delhommeau F , Dupont S , Della Valle V , James C , Trannoy S , Masse A , Kosmider O , Le Couedic JP , Robert F , Alberdi A , Lecluse Y , Plo I , Dreyfus FJ , Marzac C , Casadevall N , Lacombe C , Romana SP , Dessen P , Soulier J , Viguie F , Fontenay M , Vainchenker W , Bernard OA . Mutation in TET 2 in myeloid cancers . *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2289-2301 .
- 10 ) Tefferi A , Pardanani A , Lim KH , Abdel-Wahab O , Lasho TL , Patel J , Gangat N , Finke CM , Schwager S , Mullally A , Li CY , Hanson CA , Mesa R , Bernard O , Delhommeau F , Vainchenker W , Gilliland DG , Levine RL . TET 2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera , essential thrombocythemia and myelofibrosis . *Leukemia* 2009 ; 23 : 905-911 .
- 11 ) Tahiliani M , Koh KP , Shen Y , Pastor WA , Bandukwala H , Brudno Y , Agarwal S , Iyer LM , Liu DR , Aravind L , Rao A . Conversion of 5 -methylcytosine to 5 -hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL

partner TET1 . Science 2009 ; 324 : 930-935 .

- 12) Ko M , Huang Y , Jankowska AM , Pape UJ , Tahiliani M , Bandukwala HS , An J , Lamperti ED , Koh KP , Ganetzky R , Liu XS , Aravind L , Agarwal S , Maciejewski JP , Rao A . Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2 . Nature 2010 ; doi : 10 . 1038/nature09586 .
- 13) Loh ML , Sakai DS , Flotho C , Kang M , Fliegauf M , Archambeault S , Mullighan CG , Chen L , Bergstraesser E , Bueso-Ramos CE , Emanuel PD , Hasle H , Issa JP , van den Heuvel-Eibrink MM , Locatelli F , Stary J , Trebo M , Wlodarski M , Zecca M , Shannon KM , Niemeyer CM . Mutations in CBL occur frequently in juvenile myelomonocytic leukemia . Blood 2009 ; 114 : 1859-1863 .
- 14) Grand FH , Hidalgo-Curtis CE , Ernst T , Zoi K , Zoi C , McGuire C , Kreil S , Jones A , Score J , Metzgeroth G , Oscier D , Hall A , Brandts C , Serve H , Reiter A , Chase AJ , Cross NC . Frequent CBL mutations associated with 11q acquired uniparental disomy in myeloproliferative neoplasms . Blood 2009 ; 113 : 6182-6192 .
- 15) Sanada M , Suzuki T , Shih LY , Otsu M , Kato M , Yamazaki S , Tamura A , Honda H , Sakata-Yanagimoto M , Kumano K , Oda H , Yamagata T , Takita J , Gotoh N , Nakazaki K , Kawamata N , Onodera M , Nobuyoshi M , Hayashi Y , Harada H , Kurokawa M , Chiba S , Mori H , Ozawa K , Omine M , Hirai H , Nakauchi H , Koeffler HP , Ogawa S . Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms . Nature 2009 ; 460 : 904-908 .
- 16) Carbuccia N , Murati A , Trouplin V , Brecqueville M , Adelaide J , Rey J , Vainchenker W , Bernard OA , Chaffanet M , Vey N , Birnbaum D , Mozziconacci MJ . Mutations of ASXL 1 gene in myeloproliferative neoplasms . Leukemia 2009 ; 23 : 2183-2186 .
- 17) Lee SW , Cho YS , Na JM , Park UH , Kang M , Kim EJ , Um SJ . ASXL 1 represses retinoic acid receptor-mediated transcription through associating with HP 1 and LSD1 . J Biol Chem 2010 ; 285 : 18-29 .
- 18) Ernst T , Chase AJ , Score J , Hidalgo-Curtis CE , Bryant C , Jones AV , Waghorn K , Zoi K , Ross FM , Reiter A , Hochhaus A , Drexler HG , Duncombe A , Cervantes F , Oscier D , Boultonwood J , Grand FH , Cross NCP . Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH 2 in myeloid disorders . Nature genetics 2010 ; advance online publication .
- 19) Cao R , Wang L , Wang H , Xia L , Erdjument-Bromage H , Tempst P , Jones RS , Zhang Y . Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing . Science 2002 ; 298 : 1039-1043 .
- 20) WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues . ( ed . by Swerdlow , S . H . et al . ) . IARC press 2008 ; Lyon : 40-50 .
- 21) Okamura T , Kinukawa N , Niho Y , Mizoguchi H . Primary chronic myelofibrosis : clinical and prognostic evaluation in 336 Japanese patients . Int J Hematol 2001 ; 73 : 194-198 .
- 22) Cervantes F , Barosi G , Demory JL , Reilly J , Guarnone R , Dupriez B , Pereira A , Montserrat E . Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals : disease characteristics , prognostic factors and identification of risk groups . Br J Haematol 1998 ; 102 : 684-690 .
- 23) Dupriez B , Morel P , Demory JL , Lai JL , Simon M , Plantier I , Bauters F . Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia : a report on 195 cases with a new scoring system . Blood 1996 ; 88 : 1013-1018 .
- 24) Cervantes F , Dupriez B , Pereira A , Passamonti F , Reilly JT , Morra E , Vannucchi AM , Mesa RA , Demory J-L , Barosi G , Rumi E , Tefferi A . New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study

- of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment . Blood 2009 ; 113 : 2895-2901 .
- 25) Tam CS , Kantarjian H , Cortes J , Lynn A , Pierce S , Zhou L , Keating MJ , Thomas DA , Verstovsek S . Dynamic Model for Predicting Death Within 12 Months in Patients With Primary or Post-Polycythemia Vera/Essential Thrombocythemia Myelofibrosis . J Clin Oncol 2009 ; 27 : 5587-5593 .
- 26) Cervantes F , Alvarez-Larran A , Domingo A , Arellano-Rodrigo E , Montserrat E . 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 2005 ; 129 : 771-775 .
- 27) Shimoda K , Shide K , Kamezaki K , Okamura T , Harada N , Kinukawa N , Ohyashiki K , Niho Y , Mizoguchi H , Omine M , Ozawa K , Harada M . The effect of anabolic steroids on anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia : retrospective analysis of 39 patients in Japan . Int J Hematol 2007 ; 85 : 338-343 .
- 28) Petti MC , Latagliata R , Spadea T , Spadea A , Montefusco E , Aloe Spiriti MA , Avvisati G , Breccia M , Pescarmona E , Mandelli F . Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia . Br J Haematol 2002 ; 116 : 576-581 .
- 29) Mesa RA , Steensma DP , Pardanani A , Li CY , Elliott M , Kaufmann SH , Wiseman G , Gray LA , Schroeder G , Reeder T , Zeldis JB , Tefferi A . A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia . Blood 2003 ; 101 : 2534-2541 .
- 30) Tefferi A , Cortes J , Verstovsek S , Mesa RA , Thomas D , Lasho TL , Hogan WJ , Litzow MR , Allred JB , Jones D , Byrne C , Zeldis JB , Ketterling RP , McClure RF , Giles F , Kantarjian HM . Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia . Blood 2006 ; 108 : 1158-1164 .
- 31) Tefferi A , Verstovsek S , Barosi G , Passamonti F , Roboz GJ , Gisslinger H , Paquette RL , Cervantes F , Rivera CE , Deeg HJ , Thiele J , Kvasnicka HM , Vardiman JW , Zhang Y , Bekele BN , Mesa RA , Gale RP , Kantarjian HM . Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis . J Clin Oncol 2009 ; 27 : 4563-4569 .
- 32) 下田和哉、原田実根 . 骨髓線維症の新しい治療法 サリドマイドと造血幹細胞移植 . In : 高久史麿、溝口秀昭、小宮山淳、坂田洋一、金倉譲 , editor . Annunal Review血液2005 . 東京 : 中外医学社 ; 2005 . pp 68-77 .
- 33) Marchetti M , Barosi G , Balestri F , Viarengo G , Gentili S , Barulli S , Demory JL , Iarucci F , Volpe A , Bordessoule D , Grossi A , Le Bousse-Kerdiles MC , Caenazzo A , Pecci A , Falcone A , Broccia G , Bendotti C , Bauduer F , Buccisano F , Dupriez B . Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia : a phase II trial . J Clin Oncol 2004 ; 22 : 424-431 .
- 34) Strupp C , Germing U , Scherer A , Kundgen A , Modder U , Gattermann N , Haas R . Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis . Eur J Haematol 2004 ; 72 : 52-57 .
- 35) Thomas DA , Giles FJ , Albitar M , Cortes JE , Verstovsek S , Faderl S , O'Brien SM , Garcia-Manero G , Keating MJ , Pierce S , Zeldis J , Kantarjian HM . Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia . Cancer 2006 ; 106 : 1974-1984 .
- 36) Quintas-Cardama A , Kantarjian HM , Manshouri T , Thomas D , Cortes J , Ravandi F , Garcia-Manero G , Ferrajoli A , Bueso-Ramos C , Verstovsek S . Lenalidomide Plus Prednisone Results in Durable Clinical , Histopathologic , and Molecular Responses in Patients With Myelofibrosis . J Clin Oncol 2009 ; 27 : 4760-4766 .

- 37) Verstovsek S , Kantarjian H , Mesa RA , Pardanani AD , Cortes-Franco J , Thomas DA , Estrov Z , Fridman JS , Bradley EC , Erickson-Viitanen S , Vaddi K , Levy R , Tefferi A . Safety and efficacy of INCB018424 , a JAK 1 and JAK 2 inhibitor , in myelofibrosis . N Engl J Med 2010 ; 363 : 1117-1127 .
- 38) Santos F KH , Jain NJ , et al . Phase II study of CEP-701 , an oral available JAK 2 inhibitor , in patients with primary myelofibrosis and post polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis [ abstract ] . European Hematology Association meeting 2009 .
- 39) Pardanani AD , Gotlib JR , Jamieson C , Cortes J , Talpaz M , Stone R , Silverman MH , Shorr J , Gilliland DG , Tefferi A . A Phase I Evaluation of TG101348 , a Selective JAK 2 Inhibitor , in Myelofibrosis : Clinical Response Is Accompanied by Significant Reduction in JAK 2 V617F Allele Burden [ abstract ] . ASH Annual Meeting Abstracts 2009 ; #755 .
- 40) Elliott MA , Chen MG , Silverstein MN , Tefferi A . Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia . Br J Haematol 1998 ; 103 : 505-511 .
- 41) Tefferi A , Mesa RA , Nagorney DM , Schroeder G , Silverstein MN . Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia : a single-institution experience with 223 patients . Blood 2000 ; 95 : 2226-2233 .
- 42) Anderson JE , Tefferi A , Craig F , Holmberg L , Chauncey T , Appelbaum FR , Guardiola P , Callander N , Freytes C , Gazitt Y , Razvillas B , Deeg HJ . Myeloablation and autologous peripheral blood stem cell rescue results in hematologic and clinical responses in patients with myeloid metaplasia with myelofibrosis . Blood 2001 ; 98 : 586-593 .
- 43) Guardiola P , Anderson JE , Bandini G , Cervantes F , Runde V , Arcese W , Bacigalupo A , Przepiorka D , O'Donnell MR , Polchi P , Buzyn A , Sutton L , Cazals-Hatem D , Sale G , de Witte T , Deeg HJ , Gluckman E . 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 1999 ; 93 : 2831-2838 .
- 44) Kerbauy DM , Gooley TA , Sale GE , Flowers ME , Doney KC , Georges GE , Greene JE , Linenberger M , Petersdorf E , Sandmaier BM , Scott BL , Sorror M , Stirewalt DL , Stewart FM , Witherspoon RP , Storb R , Appelbaum FR , Deeg HJ . Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis , advanced polycythemia vera , and essential thrombocythemia . Biol Blood Marrow Transplant 2007 ; 13 : 355-365 .
- 45) Kroger N , Zabelina T , Schieder H , Panse J , Ayuk F , Stute N , Fehse N , Waschke O , Fehse B , Kvasnicka HM , Thiele J , Zander A . Pilot study of reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelofibrosis . Br J Haematol 2005 ; 128 : 690-697 .
- 46) Kroger N , Holler E , Kobbe G , Bornhauser M , Schwerdtfeger R , Baurmann H , Nagler A , Bethge W , Stelljes M , Uharek L , Wandt H , Burchert A , Corradini P , Schubert J , Kaufmann M , Dreger P , Wulf GG , Einsele H , Zabelina T , Kvasnicka HM , Thiele J , Brand R , Zander AR , Niederwieser D , de Witte TM . 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 2009 ; 114 : 5264-5270 .

- 47) Patriarca F , Bacigalupo A , Sperotto A , Isola M , Soldano F , Bruno B , van Lint MT , Iori AP , Santarone S , Porretto F , Pioltelli P , Visani G , Jacopino P , Fanin R , Bosi A . Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis : the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo ( GITMO ) . Haematologica 2008 ; 93 : 1514-1522 .
- 48) Deeg HJ , Gooley TA , Flowers ME , Sale GE , Slattery JT , Anasetti C , Chauncey TR , Doney K , Georges GE , Kiem HP , Martin PJ , Petersdorf EW , Radich J , Sanders JE , Sandmaier BM , Warren EH , Witherspoon RP , Storb R , Appelbaum FR . Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis . Blood 2003 ; 102 : 3912-3918 .
- 49) Ditschkowski M , Beelen DW , Trensche R , Koldehoff M , Elmaagacli AH . Outcome of allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis . Bone Marrow Transplant 2004 ; 34 : 807-813 .
- 50) Daly A , Song K , Nevill T , Nantel S , Toze C , Hogge D , Forrest D , Lavoie J , Sutherland H , Shepherd J , Hasegawa W , Lipton J , Messner H , Kiss T . Stem cell transplantation for myelofibrosis : a report from two Canadian centers . Bone Marrow Transplant 2003 ; 32 : 35-40 .

# 先天性骨髄不全症候群

## 診療の参照ガイド（平成 22 年度版）

先天性骨髄不全症候群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

### 【責任者】

小島 勢二 名古屋大学大学院医学研究科小児科

### 【メンバー】

中畑 龍俊 京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門

山下 孝之 群馬大学生体調節研究所遺伝子情報分野

小原 明 東邦大学医療センター大森病院輸血部

矢部 普正 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学

矢部みはる 東海大学医学部臨床検査科

真部 淳 聖路加国際病院小児科

嶋田 明 名古屋大学大学院医学研究科小児科

谷ヶ崎 博 日本大学医学部小児科学系小児科学分野

伊藤 悦朗 弘前大学医学部附属病院小児科

張替 秀郎 東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学分野

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  
研究代表者 小澤敬也

平成 23 年（2011 年）3 月



先天性骨髄不全症候群の全体像

先天性造血不全症候群は、造血細胞の分化・増殖が先天的に障害され、血球減少をきたす疾患の総称である。血球減少に加え、特徴的な外表奇形や所見を伴うことから従来は臨床診断がなされてきた。1990年代から急速に発展したゲノム学により、頻度が比較的高い疾患については責任遺伝子が同定され、造血不全における遺伝的因子の関与が明らかにされてきた（表1）。

汎血球減少をきたす先天性造血不全症候群にはFanconi貧血 (FA)、Dyskeratosis congenita (DC)、Shwachman-Diamond症候群 (SDS)、先天性無巨核球性血小板減少症 (CAMT)、Pearson症候群が含まれる。また、単一系統に限定される血球減少症は、赤血球系ではDiamond-Blackfan貧血 (DBA)、遺伝性鉄芽球性貧血、Congenital dyserythropoietic anemia (CDA)、好中球系では先天性重症好中球減少症 (SCN)、周期性好中球減少症、血小板系では骨髄性白血病に移行傾向を有する家族性血小板減少症 (FPD)、撓骨欠損を伴う血小板減少症などが主

表1 先天性骨髄不全症候群

疾患	責任遺伝子	遺伝形式	推定される遺伝子の機能	
汎血球減少症	Fanconi anemia	<i>FANCA</i>	AR	DNA 障害の修復
		<i>FANCB</i>	XR	
		<i>FANCC</i>	AR	
		<i>FANCD1</i>	AR	
		<i>FANCD2</i>	AR	
		<i>FANCE</i>	AR	
		<i>FANCF</i>	AR	
		<i>FANCG</i>	AR	
		<i>FANCI</i>	AR	
		<i>FANCL</i>	AR	
		<i>FANCM</i>	AR	
		<i>FANCN</i>	AR	
		Shwachman-Diamond syndrome	<i>SBDS</i>	
	Dyskeratosis congenita	<i>DKC1</i>	XR	
	Dyskeratosis congenita	<i>TERC</i>	AD	テロメアの複製・保護
<i>TERT</i>		AD, AR		
<i>TINF2</i>		AD		
<i>NHP2</i>		AR		
<i>NOP10</i>		AR		
Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia	<i>MPL</i>	AR	TPO受容体	
Pearson syndrome	mitochondrial DNA	---	---	
単一系統の血球減少症 赤芽球系	Diamond-Blackfan anemia	<i>RPS19</i>	AD	リボソーム蛋白の成熟
		<i>RPS24</i>	AD	
		<i>RPS17</i>	AD	
		<i>RPS7</i>	AD	
		<i>RPS10</i>	AD	
		<i>RPS26</i>	AD	
		<i>RPL5</i>	AD	
		<i>RPL11</i>	AD	
		<i>RPL35A</i>	AD	
		Hereditary sideroblastic anemia	<i>ALAS2</i>	
	Hereditary sideroblastic anemia	<i>GLRX5</i>	AR	鉄/硫黄タンパク質の合成
		<i>SLC25A38</i>	AR	---
	Hereditary sideroblastic anemia with ataxia	<i>ABCB7</i>	XR	ヘム輸送の担体
	Congenital dyserythropoietic anemia (type I)	<i>GDAN1</i>	AD	---
		(type II)	<i>SEC23B</i>	
(type III)		mapped on 15q21	AD	
骨髄球系	Severe congenital neutropenia	<i>HAX1</i>	AR	好中球のアポトーシス抑制
		<i>ELA2</i>	AD	G-CSF、G-CSF受容体の分解
		<i>GFI1</i>	AD	ELA2の上流にあり、転写を調節
		<i>CSF3R</i>	AR	G-CSF受容体
		<i>WAS</i>	XR	actinの重合、細胞骨格の制御
		<i>G6PC3</i>	AR	グルコース6リン酸の脱リン酸化
		<i>ELA2</i>	AD	G-CSF、G-CSFRの分解
血小板/巨核球系	Thrombocytopenia with absent radii	1q21.1 deletion	unknown	200kbの欠失領域には11の遺伝子を含む
	Familial platelet disorder with malignant transformation	<i>AML1</i>	AD	造血細胞の分化に関わる転写因子
	GATA1 related cytopenia	<i>GATA1</i>	XR	巨核球、赤芽球系分化に関する転写因子

AR: 常染色体劣性、AD: 常染色体優性、XR: X連鎖劣性

なものである。

予後の予測や治療法の選択に当たっては、汎血球減少をきたす先天性造血不全症候群は特発性再生不良性貧血（AA）や骨髄異形成症候群（RCC, RCMD）との鑑別が必要である。また、単一系統の遺伝性造血不全症は骨髄異形成症候群（RA, RN, RT, RCC）との鑑別が必要になる。診断については、経時的な変化が特に重要である。先天性造血不全症候群の中には初期には単一系統の血球減少であったものが、その後2-3系統の血球減少に移行する、あるいは異形成や芽球の増加、染色体異常を示し、若年で急性白血病に移行する疾患も多い。また、後天性の急性骨髄性白血病に体細胞性変異の頻度が高い遺伝子AML1はFPDの責任遺伝子でもあることから、先天性造血不全症候群の分子病態は発がんのモデルとしても重要である。

先天性骨髄不全症候群のうち、最も頻度が高いIFAでもその発症頻度はわが国においては1年間でわずか5-6人であり、その他はさらに少数である。FAでは染色体断裂性試験がスクリーニング検査として確立されている。また、DCではテロメア長の測定が、DBAでは赤血球adenosine deaminase活性の測定が有用と考えられているが、その他の多くの先天性骨髄不全症候群には簡便な検査法がなく、確定診断は遺伝子解析にゆだねられる。しかし、何らかの遺伝的背景が疑われながら診断がなされていない血球減少症が存在している。一方、AAと考えられてきた患者の中にも、少数ではあるが先天性骨髄不全症候群の遺伝子変異（TERT, TERC, TINF2, SBDS）を有する症例も報告されている。このことは外表奇形など特徴的所見を示さない不全例の存在に注目する必要があることを示している。

先天性造血不全症候群の責任遺伝子の機能はまだ不明な点が多い。このため、今後は遺伝子の機能解析とDNAアレイなど新しいツールを用いた網羅的な遺伝子解析により、先天性造血不全症候群全体について詳細な分子経路の解明が期待される。

#### 日本小児血液学会による中央診断システムについて

小児期にみられる骨髄不全症候群は、先に述べた先天性の原因による疾患群のほか、再生不良性貧血や、骨髄異形性症候群（MDS）など後天性の原因による疾患も含まれる。わが国における小児再生不良性貧血や

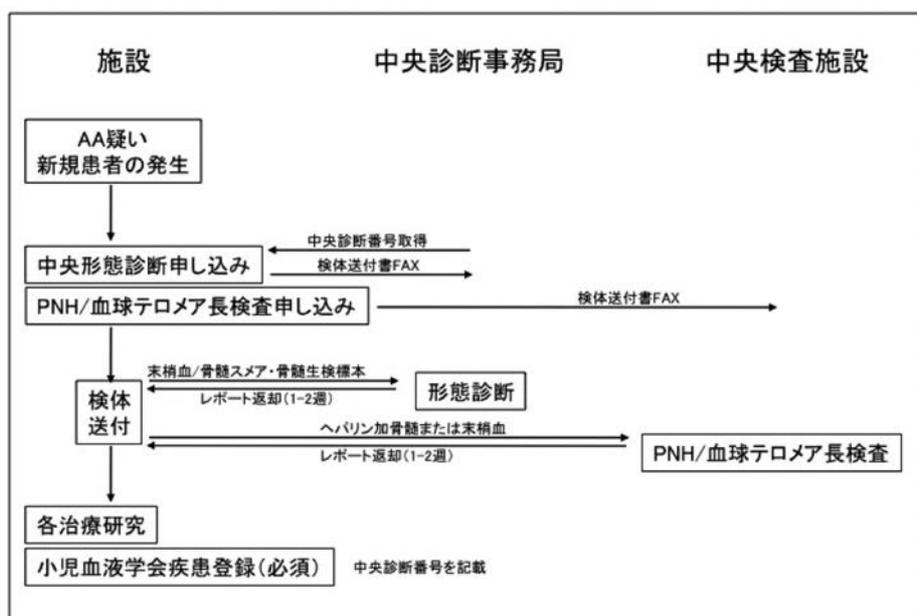


図1 日本小児血液学会による中央診断システム

MDSの発症頻度は低く、主要な施設においても新現患者は年間1～2例にすぎない。よって経験する症例の蓄積も個々の施設では十分ではない。そこで日本小児血液学会では、聖路加国際病院と名古屋大学医学部付属病院を骨髄や末梢血塗抹標本の、名古屋第1赤十字病院を病理標本の診断施設と指定し、小児再生不良性貧血とMDSの中央診断事業をおこなっている。標本の形態診断のほか、フローサイトメトリーによる末梢血PNH血球や血球テロメア長の測定もおこなっている。図1には、中央診断システム、表2には中央診断の流れを示す。先天性骨髄不全症候群が疑われる場合には、中央診断事務局から診断依頼施設に、各々の先天性骨髄不全症の専門家に遺伝子診断を含め、相談することを勧めている。

実際、2009年2月から2010年5月までの16ヶ月間に、全国の104施設から223例の依頼があったが、DBA（5例）、FA（3例）、DC（3例）、SD（3例）、CAMT（1例）、SCN（1例）、遺伝性鉄芽球性貧血（3例）、CDA（1例）が発見されている。

表2 AA / MDS中央診断の流れ

- 
1. 名古屋大学小児科に連絡し、登録番号を取得する。
    - \* 必要書類と、血液検体の送付手順書を折り返しFAXします。
    - \* 血液検体送付の際は、必ず3日前までに連絡してください。
    - \* 2回目以降や登録取消の場合も必ず連絡してください。
  
  2. 検体送付依頼書に記載し、同意書のコピーとともに標本を送付する。
    - 末梢血塗抹標本染色済み3枚以上
    - 骨髄塗抹標本染色済み3枚以上
    - 骨髄塗抹標本未染色3枚以上
    - 骨髄クロット標本HE染色1枚、未染色5枚以上
    - 骨髄生検標本HE染色1枚、未染色5枚以上
    - \* 氏名は塗りつぶしてください。
    - \* 標本に作成した日付を記入してください。
    - \* 標本は原則的に返却しません。
  
  3. 骨髄染色体結果の送付
  
  4. 小児血液学会疾患登録
-



# Fanconi 貧血

## 診療の参照ガイド（平成 22 年度改訂版）

### Fanconi 貧血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

#### 【メンバー】

矢部 普正	東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学
矢部みはる	東海大学医学部臨床検査科
小島 勢二	名古屋大学大学院医学研究科小児科
山下 孝之	群馬大学生体調節研究所 遺伝子情報分野
小原 明	東邦大学医療センター大森病院輸血部
谷ヶ崎 博	日本大学医学部小児科学系小児科学分野

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
ファンconi貧血とその類縁疾患の生体試料収集に関する研究  
研究代表者 矢部みはる

平成 23 年（2011 年）3 月



---

1. 緒 言.....	213
2. 診 断.....	213
1) 疾患概念.....	213
2) 診断基準.....	213
3) 重症度基準.....	214
4) 診断のフローチャート.....	214
5) 鑑別診断.....	215
3. 疫 学.....	215
1) 発生頻度.....	215
2) 自然症・予後.....	215
4. 病因・病態.....	215
5. 臨床症状.....	217
1) 身体奇形.....	217
2) 悪性腫瘍の合併.....	217
6. 治療法・治療指針.....	218
1) 輸血.....	218
2) 造血因子.....	218
3) 薬物療法.....	218
4) 造血幹細胞移植.....	219
7. 問題点・将来展望.....	221
参考文献.....	221



## 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貧血と命名された<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。1964年に、Schroederらは、Fanconi貧血の患者リンパ球に染色体異常がみられることを発見した<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

Fanconi貧血の患者においては、造血不全のほか、経過中に骨髄異形成症候群(MDS)や白血病などの血液腫瘍や扁平上皮癌などの固型癌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、最近では、移植方法の進歩により、飛躍的に治療成績が向上している<sup>5)25)</sup>。Fanconi貧血は、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Fanconi貧血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。治療の核となるのは、造血幹細胞移植であるFanconi貧血においては、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Fanconi貧血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

染色体の不安定性を背景に、1)進行性汎血球減少、2)MDSや白血病への移行、3)身体奇形、4)固型癌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

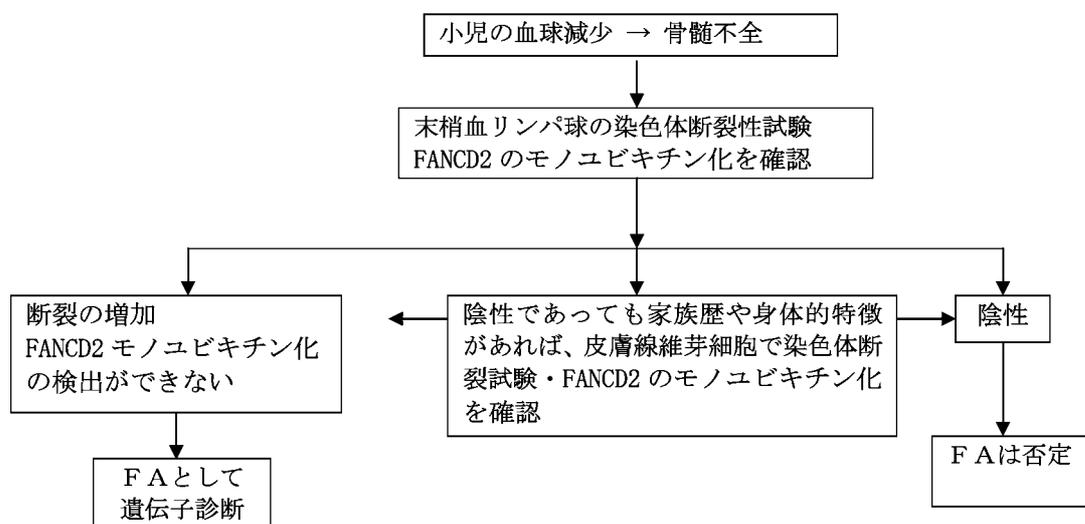


図1 診断のフローチャート

表1. 重症度分類 (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 この分類は平成10(1998)年度に設定された5段階分類を修正したものである。

をとともなうが、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や白血病あるいは固型癌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不可能である。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、全例に染色体脆弱試験をおこない、Fanconi貧血を除外する必要がある。また、若年者において、頭頸部や食道、婦人科領域での扁平上皮癌や肝癌の発生がみられた場合や、MDSや白血病の治療経過中に過度の薬剤や放射線に対する毒性がみられた場合にも、本疾患を疑い染色体脆弱試験をおこなう必要がある。

### 3) 重症度分類 (表1)

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。

### 4) 診断のフローチャート (図1)

Fanconi貧血を疑った場合には、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。わが国においてはSRLなどの検査会社でも実施可能である。また、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スクリーニング法としては優れている。

上記のスクリーニング法では、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)ために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である(SRLでは「グラフレポート」として希望すれば添付して報告してくれる)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が必要となる。またFanconi貧血以外の染色体不安定性症候群を鑑別する上に細胞の蛋白や遺伝子診断が有用である。

表 2 先天性再生不良性貧血

	FA	DKC	SDS	CAMT	Pearson
報告数	>1000	>225	>300	>45	>60
遺伝形式	AR	XL85%, AD, AR	AR	AR, XL	sporadic
責任遺伝子	表 3 参照	DKC1 (Xq28) など	SBDS (7q11)	c-mpl (1p34)	mt DNA
平均診断年齢	7.6 歳	5~15 歳	4 カ月	9 カ月	6 カ月
外表奇形	75%	100%	60%	40%	稀
汎血球減少	90%	10 歳までに 50%	好中球減少 95%	40%	頻度不明
MDS/AML への移行	>14%	0.4~1.3%	5~33%	5%	0%
発癌	7%	8~12%	0%	0%	0%
染色体不安定性	有	正常	正常	正常	正常
予後	平均余命 30 歳	30 歳までに 80%が死亡	平均余命 35 歳	3 歳までに 50%が死亡	3 歳までに 80%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

### 5) 鑑別診断 (表 2)

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 2 に示すように、1) Dyskeratosis congenita、2) Schwachman-Diamond 症候群、3) Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia、4) 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、すべて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。一方、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。

## 3. 疫学

### 1) 発生頻度

日本小児血液学会の全国登録データによれば、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<sup>6)</sup>。この数字は、海外からの報告とほぼ同程度である。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 Fanconi 貧血登録では、1982 年以來、北米の Fanconi 貧血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 30% の患者が MDS や白血病に罹患する。同様に、40 歳までに 28% の患者は固型癌を発症する。発症 10 年、15 年後の生存率は、それぞれ 85%、63% であった<sup>7)</sup>。わが国の小児血液学会の集計では、非移植症例 30 例の 10 年生存率は 63% であった<sup>8)</sup>。

## 4. 病因・病態

Fanconi 貧血は遺伝的に多様な疾患であり、現在までに 13 の責任遺伝子が同定されている (表 3)<sup>9,10)</sup>。FANCD1, FANCI, FANCF はそれぞれ家族性乳がん遺伝子の BRCA2, BRIP1, PALB2 と同一であり、ヘテロ接合

表3. Fanconi 貧血の遺伝子型

相補群	頻度	遺伝子	染色体位置	蛋白分子量	モチーフ・構造	FANCD2 モノユビキチン化
FA-A	~60%	<i>FANCA</i>	16q24.3	163 kD	NLS, NES	-
FA-B	0.3%	<i>FANCB</i>	Xp22.31	95 kD	NLS	-
FA-C	~15%	<i>FANCC</i>	9q22.3	63 kD		-
FA-D1	4%	<i>FANCD1/BRCA2</i>	13q12-13	380 kD	BRC リピート, NLS	+
FA-D2	3%	<i>FANCD2</i>	3p25.3	155, 162 kD		蛋白欠損
FA-E	1%	<i>FANCE</i>	6p21.2-21.3	60 kD		-
FA-F	2%	<i>FANCF</i>	11p15	42 kD		-
FA-G	~10%	<i>FANCG/XRCC9</i>	9p13	68 kD	Leucine zipper, TPR	-
FA-I	まれ	<i>FANCI</i>	15q26.1	150 kD	FANCD2 相同性	-
FA-J	1.6%	<i>FANCI/BRIP1</i>	17q22	130 kD	DNA helicase	+
FA-L	0.1%	<i>FANCL/PHF9</i>	2p16.1	43 kD	E3 ligase, WD40	-
FA-M	まれ	<i>FANCM/Hef</i>	14q21.3	250 kD	Translocase DNA helicase	-
FA-N	まれ	<i>FANCN/PALB2</i>	16p12.1	97 kD	BRCA2 結合領域	-

NLS: nuclear localization signal (核局在化シグナル)、NES: nuclear export signal (核輸出シグナル)、TPR: tetratricopeptide repeat

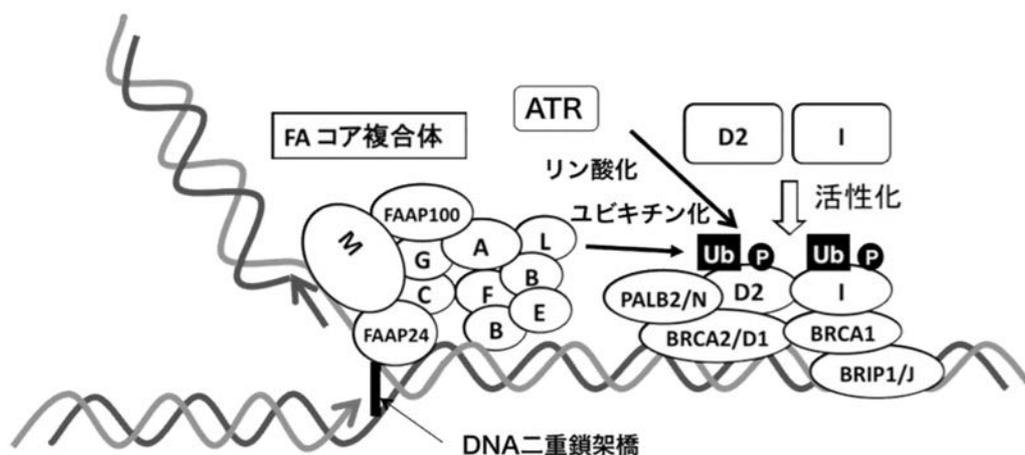


図2 FA蛋白群が形成するDNA修復分子ネットワーク

アルファベットA, B, --はFANCA, FANCB ---蛋白、FAAPIはFA関連蛋白を示す。Ub: ユビキチン、P: リン酸。

体はFAを発症しないが、家族性乳がんのリスクを持つ。

FA蛋白群は共通の分子ネットワークにおいて働き、その概要は図2に示すように理解されている<sup>9,10</sup>。すなわち、FA蛋白群のうち、FANCA,-B,-C,-E,-F,-G,-L,-MはFA関連蛋白FAAP24, FAAP100とともに核内で複合体(FAコア複合体)を形成する。DNA二重鎖架橋によって複製が阻害されると、FAコア複合体がFANCM-FAAP24複合体を介してクロマチンに結合する。また、FANCD2とFANCIは、FAコア複合体に含まれるFANCLユビキチン・リガーゼによるユビキチン化と、DNA損傷感受性キナーゼATRによるリン酸化を受け、活性型D2/I複合体となる。これは家族性乳がん遺伝子産物であるBRCA1, BRCA2/FANCD1をはじめとする蛋白と相互作用し、損傷乗り越えDNA合成、相同組み換え、ヌクレオチド除去修復などと協同してDNA二重鎖架橋を修復する。しかし、生理的状态で何がDNA二重鎖架橋を生じさせるのか？あるいは他のDNA損傷が重要な役割を果たすのか？など、DNA修復障害と骨髄不全発症との関係には未解明の疑問が残されている。

表4. Fanconi 貧血にみられる合併奇形の頻度

症状	欧米	日本
皮膚色素沈着	55%	51%
成長障害	51%	47%
上肢	43%	47%
性生殖器		
男性	32%	} 10%
女性	3%	
頭頸部	26%	19%
眼	23%	11%
腎臓・尿路	21%	12%
耳、難聴	9%	22%
下肢	8%	19%
心・肺	6%	17%
消化管	5%	20%

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<sup>9,10</sup>。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する<sup>10</sup>。

## 5. 臨床症状

### 1) 合併奇形 (表4)

Fanconi貧血の臨床像は、多様で種々の合併奇形をとともうが、全く身体奇形がみられない症例も25%ほど存在する。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<sup>8,12</sup>。

### 2) 悪性腫瘍の合併 (表5, 6)

悪性腫瘍は、Fanconi貧血にみられる最も重大な合併症であり、MDSや白血病への進展のほか、頭頸部や食道、婦人科領域の扁平上皮癌を中心に固型癌の合併がみられる。Fanconi貧血にみられる悪性腫瘍の合併につ

表5. Fanconi貧血における悪性腫瘍の合併頻度

著者	Alter <sup>13)</sup>	Kutler <sup>7)</sup>	Rosenberg <sup>14)</sup>	矢部 <sup>8)</sup>
期間	1927-2001	1982-2001	2000	1990-1999
症例数	1301	754	145	55
移植症例数	220 (17%)	219 (24%)	44 (30%)	25 (45%)
男/女	1.23	1.05	1.10	1.03
年齢中央値 (範囲)	7 (0-48)	NA	5 (0-45)	5 (0-14)
白血病・ 骨髄異形成症候群 (%)	205 (16%)	100 (13%)	32 (22%)	7 (13%)
固型癌 (%)	68 (5%)	67 (9%)	13 (9%)	2 (4%)

いては、最近研究報告が続き、欧米においては、全症例の15～20%に血液腫瘍の、5～10%に固型癌の合併が報告されている<sup>7)13)14)</sup>。わが国の小児血液学会の集計では、血液腫瘍の合併が13%、固型癌の合併が4%にみられた<sup>8)</sup>。しかし年齢が小児に限られているので、過少評価されている可能性があり、実際はわが国においても、もっと高頻度に合併すると思われる。

表6には、Fanconi貧血にみられる固型癌の内訳を示すが、組織型では扁平上皮癌が多い。肝臓腫瘍は、蛋白同化ホルモンの使用と関連があり、病理学的には、peliosis, adenoma, carcinomaに分類される<sup>13)</sup>。

表6. Fanconi 貧血にみられる固型癌の内訳 (症例数)

部位	男性	女性	全症例	年齢 (中央値)
頭頸部	13	13	26	28
食道	1	8	9	27
子宮頸部	-	3	3	25
脳	2	4	6	3
泌尿器	3	3	6	3
皮膚	1	5	6	30
乳房	-	4	4	37
肝臓	20	14	44	13
肺	3	0	3	29
リンパ腫	1	1	2	1
胃	2	0	2	28
大腸	0	1	1	21
骨	0	1	1	7
網膜	0	1	1	0.3

## 6. 治療法

### 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、6 g/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/ $\mu$ Lを維持することが望ましいが、出血症状がなければ予防的血小板輸血は、通常おこなわない。

### 2) 造血因子

好中球数が500/ $\mu$ L以下で感染症の合併がみられた場合には、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

Fanconi貧血は、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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>、その投与の適応は慎重に判断する。しかしながら、乳幼児期に造血幹細胞移植をうけた場合、後遺症として低身長

が顕著になりやすいため、一定の年齢に達するまで蛋白同化ホルモンの投与を試みるのは妥当と考えられる。わが国で使用可能な、蛋白同化ホルモン製剤として、スタノゾロールやメテノロンがある。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、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 (表7, 8)

Fanconi貧血の患者にとって、現時点では、造血幹細胞移植のみが唯一治療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<sup>17,25)</sup>。しかし、放射線照射を含む移植前治療法と二次発癌の関連が明らかになったことから<sup>18,19)</sup>、シクロフォスファミド単剤投与による移植方法の開発も試みられている<sup>20,21)</sup>。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GVHDのため十分な治療成績は得られていなかった<sup>22)</sup>。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。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イ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<sup>16)</sup>。

表7. Fanconi 貧血に対する同種骨髄移植の治療成績

施設	幹細胞ソース	前治療	GVHD 予防	症例数	年齢	拒絶 (%)	急性GVHD II-IV度 (%)	慢性GVHD (%)	2~3年生存率 (%)
Seattle <sup>20)</sup>	HLA 一致 同胞骨髄	CY	CYA/MTX	9	8 (4-19)	0	22	0	89
Paris <sup>17)</sup>	HLA 一致 同胞骨髄	CY/TAI	CYA	50	11 (4-26)	6	55	70	59
Brazil <sup>21)</sup>	HLA 一致 同胞骨髄	CY/MTX	CTA/MTX	10	7 (4-21)	0	13	7	88
Italy <sup>26)</sup>	HLA 一致 同胞骨髄	CY CY/TAI or TBI	CYA/MTX CYA	27	6 (2-13)	8	36	13	81
Minnesota <sup>23)</sup>	HLA 一致 同胞骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG	CYA/MP T細胞除去	11	NA	0	0	0	100
EBMT <sup>17)</sup>	非血縁ドナー/ HLA 不一致血縁ドナー	CY/TAI or TBI±ATG	CYA/MTX CYA/MP CY ±T細胞除去	69	11 (4-37)	20	43	43	33
Minnesota <sup>23)</sup>	非血縁ドナー 骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG/TBI	CYA/MP T細胞除去	41	NA	2	19	16	52
Japan <sup>25)</sup>	非血縁ドナー/ HLA 不一致血縁ドナー 骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG/TAI (TBI) ±MMF	FK/MTX	27	8 (2-28)	4	11	31	96

EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation, CY : cyclophosphamide, TAI : thoraco-abdominal irradiation, TBI : total body irradiation, ATG : antithymocyte globulin, CYA : cyclosporine, MTX : methotrexate, FK : tacrolimus, MMF : mycophenolate mofetil, MP : methylprednisolone, Flu : fludarabine

表 8 Fanconi 貧血の移植適応

1. 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
- 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座不一致血縁ドナー、HLA一致～HLA1座不一致非血縁ドナーからの移植を含めて適応とする。

2. 骨髄異形成症候群・白血病

- ・ RA 重症再生不良性貧血に準じる
- ・ RAEB・白血病 HLA1座不一致血縁ドナー、HLA一致～HLA1座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座不一致血縁ドナーからの移植も考慮する。

ところが最近になってFanconi貧血の患者に対し、フルダラピンを含む移植前治療が開発され状況は一変した<sup>5, 23, 24)</sup>。わが国の集計でも、フルダラピンを含む前治療法で移植されたFanconi患者のうち、HLA一致血縁ドナーからの移植では5例中5例が生存中で、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27例中26例が生存中と極めて優れた治療成績が得られている<sup>25)</sup>。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。Fanconi貧血に対する造血細胞移植後の二次発癌は、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<sup>27)</sup>。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<sup>28)</sup>。

(2) 移植適応

Fanconi貧血患者では、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

表 9 Fanconi貧血に対する移植前処置法

再生不良性貧血および RA	
HLA 一致同胞ドナー	代替ドナー
Flu 25mg/m <sup>2</sup> × 6days	Flu 25mg/m <sup>2</sup> × 6days
CY 10mg/kg × 4days	CY 10mg/kg × 4days
ATG 1.25mg/kg × 4days	ATG 1.25mg/kg × 4days
	TLI/TAI 3Gy (分割なし)
RAEB および急性白血病	
Flu 25mg/m <sup>2</sup> × 6days	
CY 10mg/kg × 4days	
ATG 1.25mg/kg × 4days	
TBI 4.5Gy (3分割)	

Flu : fludarabine, CY : cyclophosphamide, ATG : antithymocyte globulin  
 TAI : thoraco-abdominal irradiation, TLI : total lymphoid irradiation  
 TBI : total body irradiation

まることから、非腫瘍化患者でも10～15歳を移植適応年齢の目安とする。また、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移植の早期の実施が必要となる。

### (3) 移植前処置、GVHD予防法

再生不良性貧血とMDSや急性白血病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)以降は急性白血病と同じ前処置を用いる。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9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CyA (1.5 mg/kg × 2/日)のみを、10歳以上では短期メソトレキセート (day 1に10 mg/m<sup>2</sup>, day 3, 6に7 mg/m<sup>2</sup>)を併用し、代替ドナーからの移植ではタクロリムス (0.02～0.03 mg/kg/日) に短期メソトレキセート (day 1に15 mg/m<sup>2</sup>, day 3, 6, 11に10 mg/m<sup>2</sup>)を併用する。

## 7. 問題点・将来展望

わが国のFanconi貧血患者は、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る。しかし、Fanconi貧血は、小児に特有な疾患ではなく、特に血液腫瘍や固型癌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。女性患者では子宮頸部癌の発症が高いため、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。フルダラピ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 anämie (pernizioses blutbild und konstitution) Jahrbuch Kinderheilk 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: Spontane chromosomenaberrationen bei familiärer panmyelopathie. Humangenetik 1: 194-196, 1964
- 4) Sasaki MS, Tonomura A: A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage by DNA cross-linking agents. Cancer Res 33: 1829-1836, 1973
- 5) de la Fuente J, Reiss S, McCloy M, Vulliamy T, Roberts IA, Rahemtulla A, Dokal I: Non-TBI stem cell transplantation protocol for Fanconi anaemia using HLA-compatible sibling and unrelated donors. Bone Marrow Transplant 32: 653-656, 2003
- 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) 矢部みはる, 谷ヶ崎博, 迫正廣, 秋山裕一: Fanconi貧血の全国調査- 二次調査報告. 日小血会誌17: 554-556, 2003

- 9 ) D'Andrea AD. Susceptibility pathways in Fanconi's anemia and breast cancer. *N Engl J Med*.362:1909-1019, 2010
- 10 ) 山下孝之、小田司、関本隆志: Fanconi貧血の分子病態- 最近の進歩 *臨床血液* 50:538-546, 2009
- 11 ) 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
- 12 ) Alter BP: Nathan and Oskis Hematology of Infancy and Childhood,6th edition. Nathan DC, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D, eds. WB Saunders, Philadelphia, PA, pp280-365, 2003
- 13 ) Alter BP: Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003; 97: 425-440.
- 14 ) Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP: Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101: 822-826, 2003
- 15 ) Shahidi N, Diamond L: Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. *N Engl J Med*264: 953-967, 1961
- 16 ) 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
- 17 ) 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
- 18 ) 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
- 19 ) 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 after Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 87: 386-392, 1996
- 20 ) 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
- 21 ) de Medeios CR, Zanis-Neto J, Pasquini R: Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia : reduced doses of cyclophosphamide without irradiation as conditioning. *Bone Marrow Transplant* 24: 849-852, 1999
- 22 ) Davies SM, Khan S, Wagner JE, Arthun DC, Auerbach AD, Ramsay NK, Weisdorf DJ: Unrelated donor bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant* 17: 43-47, 1996
- 23 ) MacMillan ML, Auerbach AD, Champagne MA, DeFor TE, Dusenbery KE, Slungaard A, Tan PL, Weisdorf DJ, Wagner JE: High probability of survival after related and alternate donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia using fludarabine based preparative therapy. *Blood* 102: 465a, 2003

- 24) Yabe M, Yabe H, Hamanoue S, Inoue H, Matsumoto M, Koike T, Ishiguro H, Morimoto T, Arakawa S, Ohshima T, Masukawa A, Miyachi H, Yamashita T, Kato S: In vitro effect of fludarabine, cyclophosphamide, and cytosine arabinoside on chromosome breakage in Fanconi anemia patients: Relevance to stem cell transplantation. *Int J Hematol* 85: 354-361, 2007
- 25) 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
- 26) Dufour C, Rondelli R, Locatelli F, Miano M, Di Girolamo G, Bacigalupo A, Messina C, Porta F, Balduzzi A, Iorio AP, Buket E, Madon E, Pession A, Dinni G, Di Bartolomeo P: Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. *Br J Haematol* 112: 796-805, 2001
- 27) Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chappuis 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
- 28) 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



# 先天性角化不全症

## 診療の参照ガイド（平成 22 年度版）

先天性角化不全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

### 【メンバー】

小島 勢二	名古屋大学大学院医学研究科小児科
嶋田 明	名古屋大学大学院医学研究科小児科
高橋 義行	名古屋大学大学院医学研究科小児科
西尾 信博	愛知県がんセンター研究所腫瘍免疫学部

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方法の確立と  
治療ガイドラインの作成に関する研究  
研究代表者 小島勢二

平成 23 年（2011 年）3 月



## 目 次

---

1 . 緒 言.....	229
2 . 診 断.....	229
1) 疾患概念.....	229
2) 診断基準.....	229
3) 重症度分布.....	230
4) 診断のフローチャート.....	231
5) 鑑別診断.....	231
3 . 疫 学.....	231
1) 発生頻度.....	231
2) 自然歴・予後.....	231
4 . 病因・病態.....	232
5 . 臨床症状、検査所見.....	233
6 . 治療法・治療指針.....	233
7 . 問題点・将来展望.....	233
参考文献.....	234



## 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<sup>1)</sup>。近年、低身長、小脳低形成、小頭症、網膜症などを伴い、独立した疾患と考えられてきたHoyeraal-Hreidarsson症候群、Revesz症候群において、DCと同じ遺伝子変異がみられる事が明らかとなった。さらに、近年の遺伝子変異のスクリーニングにより、特発性再生不良性貧血患者や特発性肺線維症と考えられていた患者のなかに、本症の不全型が含まれている事が明らかにされた<sup>2-4)</sup>。

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<sup>6,7)</sup>。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、DCは極めてまれな疾患であり、治療研究として得られている情報はきわめて乏しい。

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。



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<sup>8,9)</sup>。診断のための検査として、末梢血を用いたFlow-FISHま

たはサザンプロット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<sup>10,11)</sup>。

表 1 先天性角化不全症の診断基準

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

狭義な意味での先天性角化不全症は以下の場合に診断する。  
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

先天性角化不全症の垂型である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) 重症度分類

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 重症度分類（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またはサザンブロッティングを用いた血球テロメア長測定を行う。また、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あき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た検査を依頼する。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。遺伝子診断は男性であればDKC1の変異解析を行う。DKC1に変異がない男性患者、または女性であればそれ以外の遺伝子変異について解析を進めるが、既知の遺伝子異常は約半数にしか見られない。

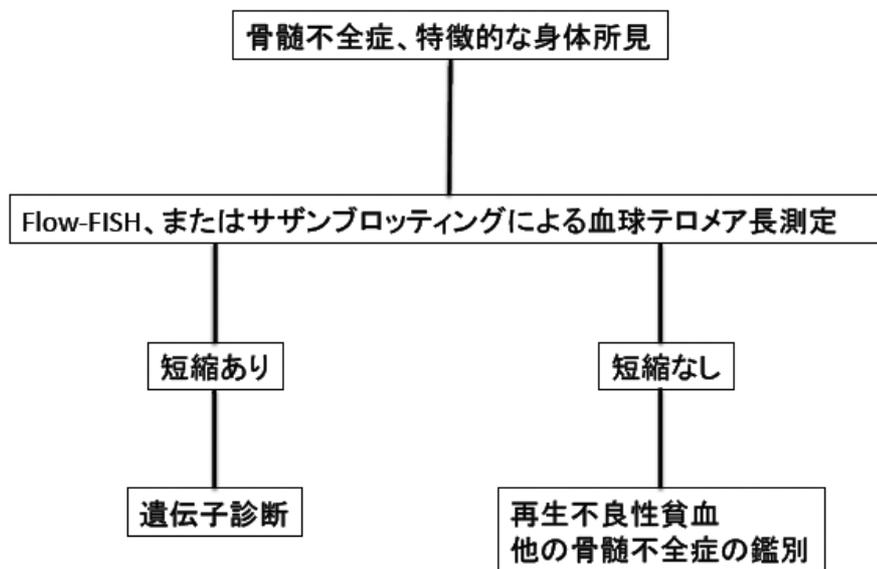


図2 診断のフローチャート

## 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、遺伝子診断もできるようになってきている。

## 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<sup>12)</sup>。

## 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<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>。最近の報告では、生存年齢の中央値は49才とされている<sup>1)</sup>。

#### 4. 病因・病態

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<sup>15-18)</sup>。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は物理的にテロメアの安定性に関与していると考えられている。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*<sup>19)</sup>、*TERC*<sup>17)</sup>、*TERT*<sup>8, 20, 21)</sup>、*NOP10*<sup>22)</sup>、*NHP2*<sup>23)</sup>が、またshelterinの重要なコンポーネントであるTIN2をコードする*TINF2*<sup>24, 25)</sup>の遺伝子異常が明らかとなっている(表3)。

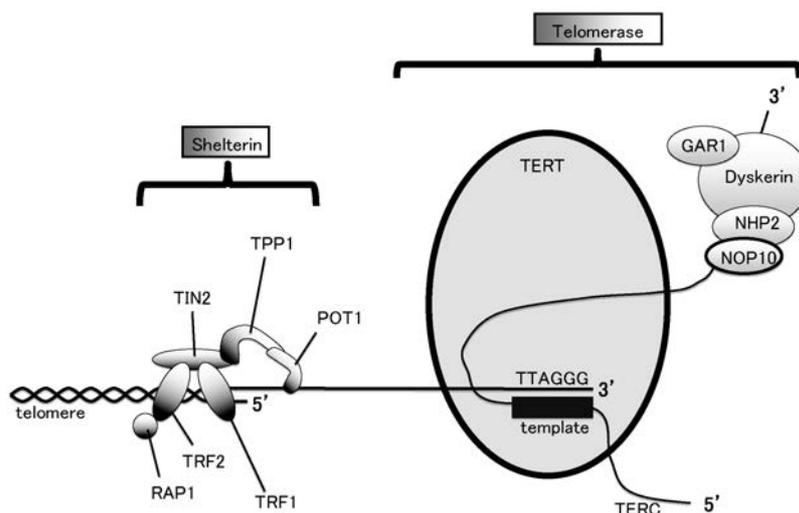


図3 テロメラーゼ複合体の構造

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	RNA	アミノ酸	機能	遺伝形式*	頻度
<i>DKC1</i>	Xq28	1545nt	514aa	rRNAの pseudouridination テロメラーゼ複合体の安定化 TERTの発現抑制	XR	30%
<i>TERC</i>	3q26.2	451nt	翻訳されない	テロメア複製の鋳型	AD	~5%
<i>TERT</i>	5p15.33	3399nt	1132aa	テロメアDNAの合成酵素	AD > AR	~5%
<i>NHP2</i>	5q35.3	462nt	153aa	テロメラーゼ複合体の安定化	AR	稀
<i>NOP10</i>	15q14-q15	195nt	64aa	テロメラーゼ複合体の安定化	AR	稀
<i>TINF2</i>	14q12	1065nt	354aa	テロメア末端の保護	AD	~11%

\* 孤発例の場合も多く、必ずしも遺伝形式を特定できない。  
XR: X連鎖劣性、AD: 常染色体優性、AR: 常染色体劣性

## 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<sup>26)</sup>。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、合併症に対するサポートが中心となる。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。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。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。

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。しかしながら、DCは極めて稀な疾患であるため、過去の報告は極めて少ない。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<sup>14, 27)</sup>。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<sup>26)</sup>。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<sup>28-30)</sup>。表4に推奨する前処置を示す。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

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/m <sup>2</sup> ×4日、CY : 750mg/m <sup>2</sup> ×4日 ・HLA一座不一致血縁ドナー Flu : 25mg/m <sup>2</sup> ×4日、CY : 750mg/m <sup>2</sup> ×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 : antithymocytglobluine、TBI : Total body irradiation

## 7. 問題点・将来展望

我が国のDC患者は、小児血液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。また、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 reviews . 2010 May ; 24( 3 ): 101-22 .
- 2 ) Yamaguchi H , Calado RT , Ly H , Kajigaya S , Baerlocher GM , Chanock SJ , et al . Mutations in TERT , the gene for telomerase reverse transcriptase , in aplastic anemia . The New England journal of medicine . 2005 Apr 7 ; 352( 14 ): 1413-24 .
- 3 ) Yamaguchi H , Baerlocher GM , Lansdorp PM , Chanock SJ , Nunez O , Sloand E , et al . Mutations of the human telomerase RNA gene ( TERC ) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome . Blood . 2003 Aug 1 ; 102( 3 ): 916-8 .
- 4 ) Armanios MY , Chen JJ , Cogan JD , Alder JK , Ingersoll RG , Markin C , et al . Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis .The New England journal of medicine 2007 Mar 29;356( 13 ):1317-26 .
- 5 ) Cossu F , Vulliamy TJ , Marrone A , Badiali M , Cao A , Dokal I . A novel DKC1 mutation , severe combined immunodeficiency ( T+B-NK- SCID ) and bone marrow transplantation in an infant with Hoyeraal-Hreidarsson syndrome . British journal of haematology . 2002 Dec ; 119( 3 ): 765-8 .
- 6 ) Knight S , Vulliamy T , Copplestone A , Gluckman E , Mason P , Dokal I . Dyskeratosis Congenita ( DC ) Registry : identification of new features of DC . British journal of haematology . 1998 Dec ; 103( 4 ): 990-6 .
- 7 ) Dokal I . Dyskeratosis congenita : recent advances and future directions . J Pediatr Hematol Oncol . 1999 Sep-Oct ; 21( 5 ): 344-50 .
- 8 ) 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 .
- 9 ) Dokal I . Dyskeratosis congenita in all its forms . British journal of haematology . 2000 Sep ; 110( 4 ): 768-79 .
- 10 ) Baerlocher GM , Vulto I , de Jong G , Lansdorp PM . Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres ( flow FISH ) . Nature protocols . 2006 ; 1( 5 ): 2365-76 .
- 11 ) Savage SA , Dokal I , Armanios M , Aubert G , Cowen EW , Domingo DL , et al . Dyskeratosis congenita : The first NIH clinical research workshop . Pediatric blood & cancer . 2009 May 4 .
- 12 ) Walne AJ , Marrone A , Dokal I . Dyskeratosis congenita : a disorder of defective telomere maintenance ? Int J Hematol . 2005 Oct ; 82( 3 ): 184-9 .
- 13 ) Kirwan M , Dokal I . Dyskeratosis congenita : a genetic disorder of many faces . Clinical genetics . 2008 Feb ; 73( 2 ): 103-12 .
- 14 ) Walne AJ , Dokal I . Advances in the understanding of dyskeratosis congenita . British journal of haematology . 2009 Feb 4 .
- 15 ) 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 .

- 16) 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 .
- 17) 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 . Nature genetics . 2004 May ; 36( 5 ): 447-9 .
- 18) Goldman FD , Aubert G , Klingelutz AJ , Hills M , Cooper SR , Hamilton WS , et al . Characterization of primitive hematopoietic cells from patients with dyskeratosis congenita . Blood . 2008 Feb 29 .
- 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 . Nature genetics . 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 . Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America . 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 . Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America . 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 . American journal of human genetics . 2008 Feb ; 82( 2 ): 501-9 .
- 26) Alter BP , Giri N , Savage SA , Rosenberg PS . Cancer in dyskeratosis congenita . Blood . 2009 Jun 25 ; 113( 26 ): 6549-57 .
- 27) 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 .
- 28) 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 transplantation . 2010 Apr 12 .
- 29) 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 .

- 30 ) 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 . British journal of haematology . 2002 Nov ; 119( 2 ): 573-4 .

# Diamond-Blackfan 貧血

## 診療の参照ガイド（平成 22 年度版）

### Diamond-Blackfan 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

#### 【メンバー】

伊藤 悦朗	弘前大学医学部附属病院小児科
小島 勢二	名古屋大学大学院医学研究科小児科
大賀 正一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
小原 明	東邦大学医療センター大森病院輸血部

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
先天性赤芽球癆（Diamond-Blackfan 貧血）の効果的診断法の確立に関する研究  
研究代表者 伊藤悦朗

平成 23 年（2011 年）3 月



## 目 次

---

1 . 緒 言.....	241
2 . 診 断.....	241
1) 疾患概念.....	241
2) 診断基準.....	241
3) 診断のフローチャート.....	242
4) 鑑別診断.....	243
3 . 疫 学.....	244
1) 発生頻度.....	244
2) 自然歴・予後.....	244
4 . 病因・病態.....	244
5 . 臨床症状.....	246
1) 貧血.....	246
2) 合併奇形.....	246
3) 悪性腫瘍の合併.....	246
6 . 治療法・治療指針.....	247
1) 薬物療法.....	247
2) 輸血.....	247
3) 造血幹細胞移植.....	247
7 . 問題点・将来展望.....	248
参考文献.....	248



## 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<sup>1)</sup>。

1936年Josephsにより2例<sup>2)</sup>、2年後にはDiamondおよびBlackfanにより4例が報告され<sup>3)</sup>、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<sup>4)</sup>。RPS19遺伝子変異は約25%のDBA患者に認められるが、最近RPS24、RPS17、RPL5、RPL11およびRPL35aなどの遺伝子変異が少数例のDBAで発見された。欧米では約50%、本邦では約30%の患者で遺伝子変異が見出されている<sup>5)6)</sup>。これまで発見されたDBA遺伝子は全て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<sup>7)</sup>。

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や骨肉腫などの固型癌を合併する頻度が高い。治療は輸血とステロイド療法が基本である。約70~80%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<sup>5)</sup>。治療抵抗例では、同種骨髄移植の適応がある<sup>5)8)</sup>。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

リボソ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、50%以上の患者では、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) の診療基準

**A. 診断基準**

1. 1才未満である。
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. Erythrocyte ADA (eADA) activity高値。
2. 古典的DBAにみられる先天奇形を有する。
3. HbFの上昇。
4. 他の先天性骨髄不全症候群の証拠がない。

古典的DBAは4つの診断基準をすべて満たす。

非古典的DBAは、下記の ~ のいずれかを満たす。

- 3つの診断基準と1つの大あるいは2つ小支持基準
- 2つの診断基準と2つの大あるいは3つの小支持基準
- 2つの大支持基準

注意) 鑑別診断としては、transient erythroblastopenia of childhood (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である。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、HbFおよび赤血球ADAは正常である (表2)。

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。TECとの鑑別診断には、赤血球ADA活性の高値を確認することが有用である。遺伝子診断は有用であるが、本邦では原因遺伝子が同定されるのは全体の約30%にすぎない (表4)。通常のシークエンス法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。

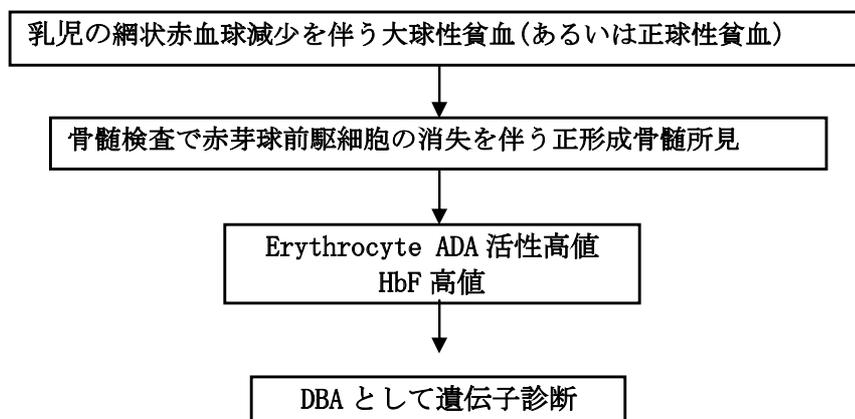


図1 診断のフローチャート

## 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、transient erythroblastopenia of childhood (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です。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ADAは正常である(表2)<sup>5)</sup>。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) Dyskeratosis congenita、2) Schwachman-Diamond症候群、3) Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia、4) 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、すべて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	一歳未満	一歳以上
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
赤血球ADA活性	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 (頻度) FANCBのみ XLR	AR (頻度) DCK1: XLR TERC: AD	AR	AR, XL
責任遺伝子	FANCA (57-66%) FANCB (rare) FANCC (10-15%) FANCD1/BRCA2 (2-4%) FANCD2 (~2%) FANCE (rare) FANCF (2%) FANCG/XRCC9 (9%) FANCI/J/BACH1 (rare) FANCL/PHF9/POG (rare) FANC M/Hef (rare) FANCN/PALB2 (2%)	DKC1 (30%) TERC (<5%) TERT (<5%) TINF2 (11%) NOP10 (rare) NHP2 (rare)	SDBS (95%)	c-Mpl (~100%)
平均診断年齢	7.6歳	5~15歳	4カ月	9カ月
外表奇形	75%	100%	60%	40%
汎血球減少	90%	10歳までに50%	好中球減少95%	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
予後	平均余命30歳	30歳までに80%が死亡	平均余命35歳	3歳までに50%が死亡

FA : Fanconi anemia    DKC : Dyskeratosis congenita    SDS : Schwachman-Diamond syndrome  
 MMC : mitomycinC    CAMT : Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia  
 DEB : diepoxybutane    AR : autosomal recessive    AD : autosomal dominant    XL : X-linked

### 3. 疫学

#### 1) 発生頻度 (表3)

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。残りは散发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、1988~2005年に登録されたDBA患者は98名であった<sup>9)</sup>。

表3. 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	他の2次性	Fanconi 貧血	Diamond- Blackfan 貧血	合計
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
計	1002	129	8	89	98	1326

#### 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いえない<sup>5)</sup>。また、DBAはFanconi貧血より頻度は低いが、急性白血病、Hodgkinリンパ腫、肝細胞癌、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<sup>10)</sup>。

#### 4. 病因・病態

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<sup>11)</sup>。さらに、別のリボソームタンパク(RPS24, RPS17, RPS10, RPS26, RPL5, RPL11, RPL35A)の遺伝子変異が発見され、欧米では約50%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4)<sup>12-19</sup>)。一方、我が国では約30%の症例に遺伝子変異が検出されている<sup>6</sup>)。

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<sup>19-23</sup>)。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<sup>16),17)</sup>)。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。

これまで発見されたDBAの遺伝子変異は、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<sup>24</sup>)。

表4 . Diamond-Blackfan貧血の遺伝子型

遺伝子	頻度 (%)	
	欧米	日本
<i>RPS19</i>	25	11
<i>RPL5</i>	6.6	9
<i>RPS10</i>	6.4	ND
<i>RPL11</i>	4.8	4
<i>RPL35A</i>	3.5	0
<i>RPS26</i>	2.6	ND
<i>RPS24</i>	2	0
<i>RPS17</i>	1	2
Total	52.9	27

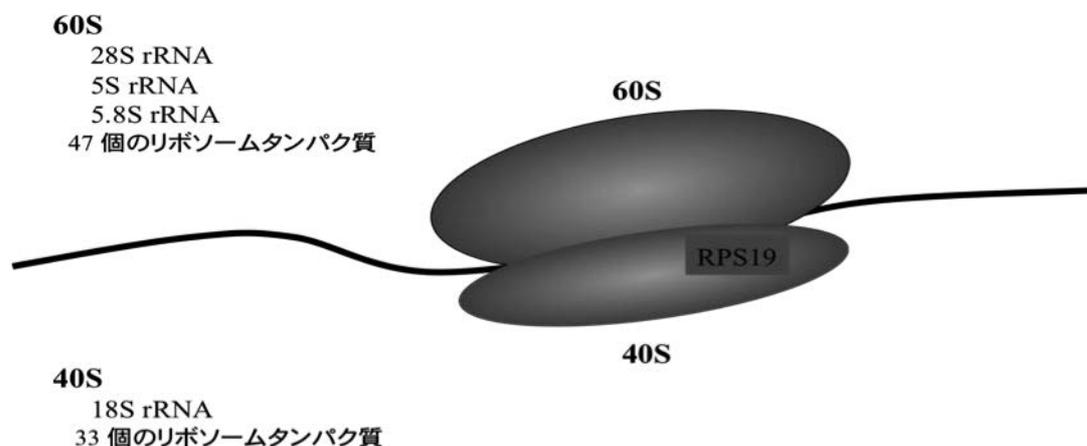


図2 リボソームの構造

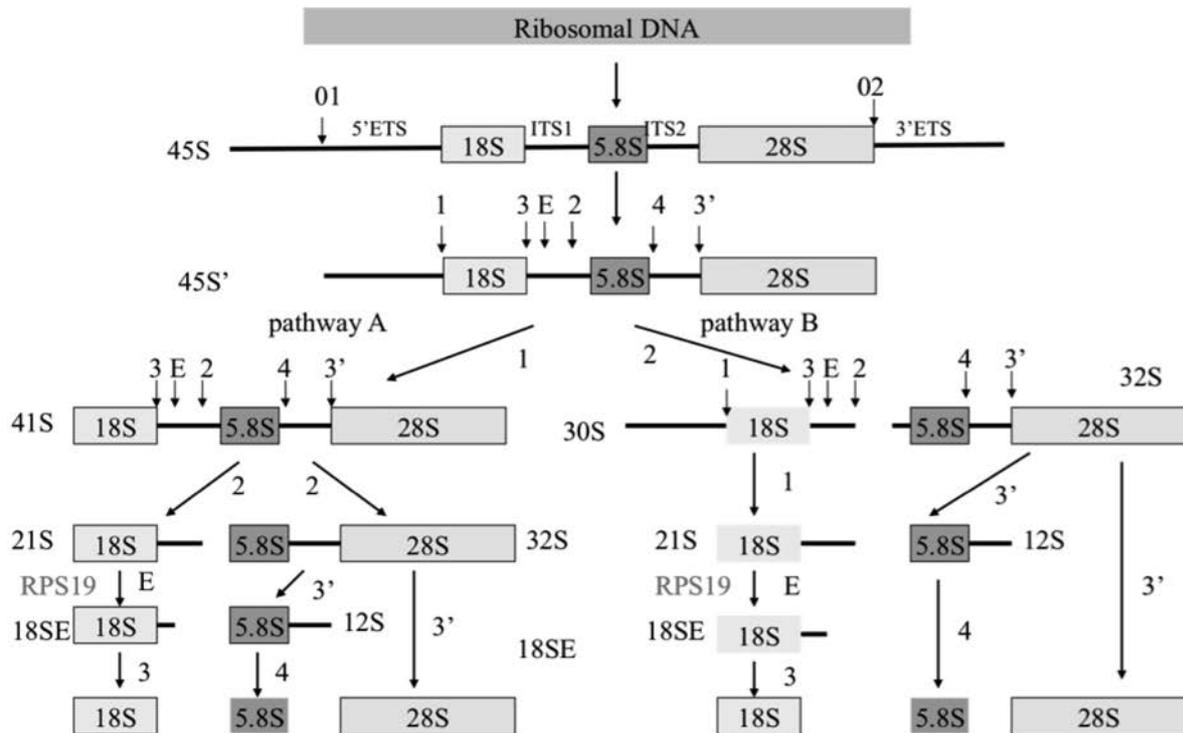


図3 rRNAの成熟とRPS19の役割

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site1でプロセッシングされるpathway AとITS1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、ITS 1 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5)

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<sup>5)</sup>。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、兔唇などが約50%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9~19%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

悪性腫瘍を合併しやすい。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<sup>5)</sup>。発症の中央値は15歳で、一般の母集団の中央値が68歳に比べてかなり若年である。特にAML/MDSの頻度が最も高い。その他、骨肉腫、悪性リンパ腫(ホジキン、非ホジキン)ヒヒ、乳癌、肝細胞癌など報告されている。

表5 . Diamond-Blackfan貧血にみられる合併奇形の頻度

症状		北米	欧州
患者数		420	229
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%
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、橈骨動脈欠損	21%	9%
腎、泌尿器	腎臓欠損、馬蹄腎、腎低形成	19%	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%
その他			
頸部	短頸、翼状頸	NA	4%
眼	先天性緑内障、斜視、先天性白内障	NA	12%
神経系	学習障害	NA	7%
低身長		NA	30%
合併奇形あり		47%	41%
重複奇形		25%	24%

## 6 . 治療法

### 1 ) 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。初期治療としてプレドニゾロン 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<sup>5)</sup>。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<sup>5)</sup>。他の治療薬剤としてシクロスポリン、メトクロパミド、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。

### 2 ) 輸血

副腎皮質ステロイド抵抗性である場合には、4～8週毎の輸血が必要となる。ヘモグロビン値は、8 g/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。

### 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<sup>10)</sup>。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球増殖性疾患で死亡している<sup>13)</sup>。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。

## 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<sup>25)</sup>。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。

## 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: 464-67.
- 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: 169-175.
- 5) Vlachos A, Ball S, Dahl N, Alter BP, Sheth S, Ramenghi U, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol*. 2008; 142: 859-76.
- 6) Konno Y, Toki T, Tandai S, Xu G, Wang RN, Terui K, et al. Mutations in the ribosomal protein genes in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica* 2010 [Epub ahead of print].
- 7) Narla A, Ebert BL. Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction. *Blood*. 2010; 115: 3196-3205.
- 8) Ohga S, Mugishima H, Ohara A, Kojima S, Fujisawa K, Yagi K et al. Diamond-Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2004; 79: 22-30.
- 9) 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.
- 10) 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: 601-607.

- 11) 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 : 4294-4306 .
- 12) Ramenghi U ,Garelli E ,Valtolina S ,et al . Diamond-Blackfan anaemia in the Italian population . *Br J Haematol* . 1999 ; 104 : 841-8 .
- 13) 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 .
- 14) Gazda HT ,Grabowska A ,Merida-Long LB ,et al . Ribosomal protein S24 gene is mutated in Diamond-Blackfan anemia . *Am J Hum Genet* . 2006 ; 79 : 1110-8 .
- 15) Cmejla R ,Cmejlova J ,Handrkova H ,et al .Ribosomal protein S17 gene( RPS17 )s mutated in Diamond-Blackfan anemia . *Hum Mutat* . 2007 ; 28 : 1178-1182 .
- 16) Farrar JE ,Nater M ,Caywood E et al . Abnormalities of the large ribosomal subunit protein ,Rpl35a , in Diamond-Blackfan anemia . *Blood* . 2008 ; 112 : 1582-1592 .
- 17) 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* . 2008 ; 83 : 769-780 .
- 18) 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 : 321-327 .
- 19) Doherty L , Sheen MR , Vlachos A , Choesmel V , O'Donohue MF , et al . Ribosomal Protein Genes RPS10 and RPS26 Are Commonly Mutated in Diamond-Blackfan Anemia . *Am . J . Hum . Genet* . 2010 ; 86 : 222-228 .
- 20) 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 .
- 21) Choesmel V , Bacqueville D ,Rouquette J , et al . Impaired ribosome biogenesis in Diamond-Blackfan anemia . *Blood* . 2007 ; 109 : 1275-83 .
- 22) 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 : 980-986 .
- 23) Choesmel V ,Fribourg S , Aguisa-Touré AH et al . Mutation of ribosomal protein RPS24 in Diamond-Blackfan anemia results in a ribosome biogenesis disorder . *Hum Mol Genet* . 2008 ; 17 : 1253-1263 .
- 24) 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 : 501-508 .
- 25) Ebert BL , Pretz J , Bosco J et al . Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen . *Nature* . 2008 ; 451 : 335-339 .



# Congenital Dyserythropoietic Anemia

診療の参照ガイド（平成 22 年度版）

Congenital Dyserythropoietic Anemia 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

## 【メンバー】

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
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に関する研究班  
研究代表者 真部 淳

平成 23 年（2011 年）3 月



## 目 次

---

1 . 緒 言.....	255
2 . 病態生理と臨床症状、検査所見.....	255
3 . CDAの分類.....	255
4 . 予 後.....	256
5 . 診断.....	256
6 . 治療法と治療指針.....	257
7 . 問題点と将来展望.....	258
参考文献.....	258



### 1. 緒言

Congenital Dyserythropoietic Anemia (CDA) は、1966年にCrookstonらにより初めて提唱され、先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う疾患群である。赤血球系の障害は赤芽球系前駆細胞レベルから生じる。形態的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がこれらの疾患群をI型からIII型の3病型に分類し、近年、いくつかの亜型が報告されているものの、今でもこの分類は広く用いられている<sup>1)</sup>。

### 2. 病態生理と臨床症状、検査所見

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。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。

貧血は軽症から重症まで様々で、基本的に大球性貧血である。網赤血球は正常ないし軽度増加にとどまっている。赤血球の大小不同、奇形、染色不同、好塩基性斑点などがみられる。末梢血赤血球寿命は短縮するが、溶血性貧血ほどではない。骨髄では著明な赤芽球の増加がみられ、各タイプによりそれぞれ特徴的な所見を有する(表1)。黄疸(間接型ビリルビンの上昇)、脾腫、血清鉄の上昇、ハプトグロビンの低下などがみられる。また、鉄回転の促進や鉄利用率低下など無効造血の所見を示す。鉄過剰状態であり、長期的には続発性ヘモクロマトーシスを来す。そのほか、各タイプ別に特徴的な所見を有する。

表1 CDA各病型の特徴

	Type I	Type II	Type III
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	20q11.2 SEC23B	15q21-25 クローニング未
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%)
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

### 3. CDAの分類

1968年にHeimpelとWendtにより提唱された3病型が今でも広く用いられているが、近年この分類に合致しない症例が報告されている。

型は、中東や北アフリカの遊牧民であるベドウィン族に多く、常染色体劣性の遺伝形式をとるとされている<sup>2)</sup>。合指などの骨異常の合併をしばしば認めるとされている。MCVが高いなどmacrocytic anemiaが特徴

で、通常、赤芽球のinternuclear chromatin bridgeを認める。貧血の程度は、輸血不要の軽度のものから輸血依存例などさまざまとされ、一部の症例は当初輸血依存性であるが、貧血の改善がみられるものもあるとされる。2002年、15番染色体上の責任遺伝子CDAN 1 が同定された<sup>3)</sup>。

II型も常染色体劣性遺伝で、南イタリアを中心に300例以上の報告がある<sup>4)5)</sup>。CDAの中でもっとも高頻度とされ、acidified serum test ( Ham test ) 陽性が典型的といわれている<sup>6)</sup>。2009年に20番染色体上の責任遺伝子SEC23Bが同定された<sup>7)</sup>。

III型は、スウェーデンの家系などから報告がなされ<sup>8)</sup>、macrocytic anemiaを呈し、貧血の程度は中等度から軽度とされている。骨髄で、大型で10核以上にもなる多核赤芽球がみられることを特徴とする<sup>9)</sup>。現在のところ責任遺伝子は明らかにされていない。

亜型 ( Variant ) は、I , II , IIIのいずれのタイプにもあてはまらないCDAとして報告され、これまでにIVからVIIまでのtypeが報告されている<sup>10)</sup>。

#### 4 . 予後

長期予後に関しては、ドイツのCDA Registryからの報告がある。21例 ( 19家系 ) を最長37年followしたもので、診断年齢は0 .1歳から45歳。12例に輸血が施行、5例が1 ~ 10回の輸血を4歳までに施行されていたが、以後不要となっている。全例で鉄過剰症を認め、9例が7歳から36歳に除鉄療法を開始されている。解析時には5例の死亡例で死亡年令は31 - 57歳、心疾患、肝疾患が3例、耳の扁平上皮癌が1例、敗血症が1例であった<sup>11)</sup>。

日本における十分な調査はなされていないが、小児例に対する多賀らの2006年の全国調査では、12例中5例が死亡、1例が輸血依存、1例が同種造血幹細胞移植、1例が摘脾、3例が無治療で生存中であった<sup>12)</sup>。

#### 5 . 診断

表2にあるような家族歴、既往歴、身体所見、検査所見が見られた場合はCDAを疑い、骨髄穿刺と除外診断、遺伝子検査などを行い、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。

CDAの診断は、他の先天性貧血疾患やdyserythropoiesisを伴う先天異常疾患を除外してなされるべきである。図1には診断のフローチャートを、表2にはCDAを疑う所見、表3には主な鑑別疾患を示す。

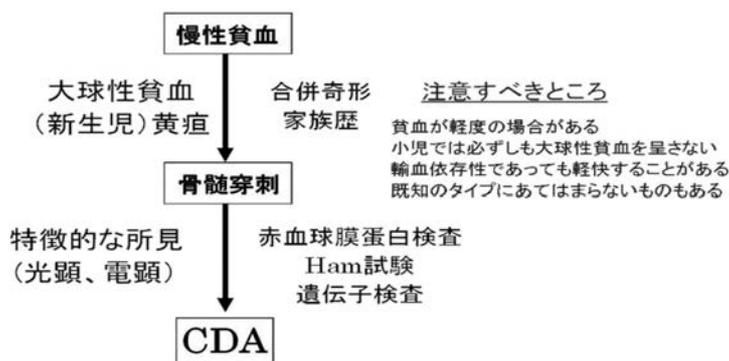


図1 CDA診断へのフローチャート

表2 CDAを疑う所見

a	黄疸がある、あるいは黄疸の既往がある
b	重度あるいは遷延性新生児黄疸
c	輸血歴、輸血依存性
d	大球性貧血
e	脾腫
f	原因不明の慢性貧血の家族歴
g	四肢、骨格奇形
h	赤血球形態異常
i	上記には該当しないが原因不明の貧血がある

表3 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

## 6. 治療法と治療指針

### ・輸血療法

多くの症例で貧血は持続性であるが輸血を必要とすることは少ない。貧血症状を有する、妊娠中などでは必要になる。一部の症例は輸血依存性になる。

### ・除鉄

輸血依存性の場合などで鉄過剰状態の場合は、除鉄療法が必要である。血清フェリチン値が 1,000あるいは

1,500 ng/mL以上で行う。輸血依存性でなくても長期的には鉄過剰をきたすとされ、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。

・摘脾

CDAは赤血球寿命が短縮していることから、一部の症例、特にtype IIで有効であるといわれている。Type Iでも有効な症例が報告されているが、あまり期待できないとされる。Type IIIでの有効例の報告もある。摘脾により血小板数の増加があり、Budd-Chiari症候群や門脈血栓症の報告があり、注意を要する。

・インターフェロン

Type Iでインターフェロン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。Type IIには無効である。

・そのほかの薬物療法

赤芽球過形成による葉酸欠乏を予防するために、葉酸を投与することもある。  
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

輸血依存性のType I、サラセミアと合併したtype II症例などで報告がある。  
わが国からも分類不能型の小児例での報告がなされている。  
輸血依存症例で、適当なドナーがあれば考慮すべきである。

## 7. 問題点と将来展望

臨床症状、形態学的検査を中心とする血液一般検査と除外診断による診断がなされてきたため、正確な診断がなされていない可能性がある。また、軽症例・自然軽快例が見逃されている可能性がある。

わが国においては、2006年度の高賀らの全国調査により、ある程度のCDA患者が存在することが確認されたが、本疾患に遭遇する機会が多いであろう新生児医療に携わる医師などに本疾患が十分知られていないことなどから、実態が十分に把握できていない可能性が高い。成人例の把握もできていない。班研究などを中心に、本疾患の啓蒙を行うとともに中央診断や近年明らかになってきている遺伝子検査を取り入れることでの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) Heimble H and Wendt F : Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts . Helv Med Acta 34 : 103-115 ,1968
- 2) Tamary H , Shalv H , Liria D , et al : Clinical features and studies of erythropoiesis in Israeli Bedouins with congenital dyserythropoietic anemia type I . Blood 87 : 1763-1770 ,1996
- 3) 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
- 4) 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 : 1112-6
- 5 ) 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 : 22-9
- 6 ) Iolascon A , D'Aostaro G , Perrotta S , et al : Congenital dyserythropoietic anemia type II : molecular basis and clinical aspects . *Haematologica* 81 : 543-559 ,1996
- 7 ) 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 : 936-40
- 8 ) Heimple H and Wendt F : Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts . *Helv Med Acta* 34 : 103-115 ,1968
- 9 ) Heimpel H : Congenital dyserythropoietic anemias : epidemiology , clinical significance , and progress in understanding their pathogenesis . *Ann Hematol* 83 : 613-621 ,2004
- 10 ) Wickramasinghe SN and Wood WG : Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias . *Bri J Haematol* . 131 : 431-446 ,2005
- 11 ) Heimpel H , et al , *Blood* . 2006 ; 107 : 334-340
- 12 ) Taga T , Itoh T , Asami K , Inoue M , Yoshimasu S , Kikuchi A , Sugita K , Suzuki N , Manabe A , Iwasaki Y , Kosaka Y , Migita M , Ohara A : Congenital dyserythropoietic anemia in Japanese children . *Japan J Pediatr Hematol* 2008 ; 22 : 233-238



# 遺伝性鉄芽球性貧血

診療の参照ガイド（平成 22 年度版）

遺伝性鉄芽球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

【メンバー】

張替 秀郎	東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学分野
大場 理恵	東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学分野
古山 和道	東北大学大学院医学系研究科分子生物学分野

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立  
研究代表者 張替秀郎

平成 23 年（2011 年）3 月



---

1 . 緒 言.....	265
2 . 診 断.....	265
1) 疾患概念.....	265
2) 診断基準.....	265
3) 診断のフローチャート.....	265
4) 鑑別診断.....	266
3 . 疫 学.....	266
1) 発生頻度.....	266
2) 自然歴・予後.....	266
4 . 病因・病態.....	266
5 . 臨床症状、検査所見.....	267
1) 貧血.....	267
2) ヘモクロマトーシス.....	267
3) その他の合併症.....	268
4) 各病型の特徴.....	268
6 . 治療法・治療指針.....	268
1) 薬物療法.....	268
2) 輸血療法.....	269
3) 造血幹細胞移植.....	269
7 . 問題点・将来展望.....	269
参考文献.....	269



## 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<sup>1)</sup>。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 - 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<sup>2)</sup>。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-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。さらに、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。

## 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）

### 3) 診断のフローチャート

遺伝性鉄芽球性貧血の診断は、まず鉄芽球の存在、遺伝性を確認し、確定診断は遺伝子解析である。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、特に男児で家族歴を認める場合、また、診療過程でビタミン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。現在報告されている遺伝子変異を表1に示す。

#### 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<sup>3)</sup>、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。骨髄異形成症候群の場合、多系統の血球に異常が認められる場合、染色体異常が認められる場合は除外できるが、貧血のみで、染色体異常がなく、ビタミンB6に反応する場合は、遺伝子解析を考慮する。

### 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74家系、48種類のALAS2の変異が報告されている(未発表を含める)。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<sup>4)</sup>。現在、厚生労働省研究班にて遺伝性鉄芽球性貧血の実態を調査中であるが、本邦において診断されている遺伝性鉄芽球性貧血はALAS2変異によるものがほとんどであり、SLC25A38、PUS1、ABCB7、GLRX5、SLC19A2遺伝子の変異は認められていない。

#### 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、 $\delta$ -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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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。Pearson-

marrow-pancreas症候群は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<sup>7)</sup>。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、フェロケラタ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<sup>8)</sup>、*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<sup>9)</sup>。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*はtRNAの修飾に関する遺伝子であり、本遺伝子の変異により、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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。

表 1 遺伝性鉄芽球性貧血の責任遺伝子

	遺伝形式	遺伝子座	遺伝子	治療
<b>XLSA*</b>	X連鎖性	<b>Xp11.21</b>	<b>ALAS2</b>	<b>Vit B6</b>
<b>XLSA /A**</b>	X連鎖性	<b>Xq13.1</b>	<b>ABC7</b>	—
<b>SA /GLRX5</b>	常染色体劣性?	<b>14q32.13</b>	<b>GLRX5</b>	?
<b>SA /SCL25A38</b>	常染色体劣性?	<b>3p22.1</b>	<b>SCL25A38</b>	?
<b>PMPS***</b>	母性	ミトコンドリア	ミトコンドリア	—
<b>TRMA****</b>	常染色体劣性?	<b>1q23.3</b>	<b>SCL19A2</b>	<b>Vit B1</b>
<b>MLASA*****</b>	常染色体劣性?	<b>12q24.33</b>	<b>PUS1</b>	—

\*X-連鎖性鉄芽球性貧血                      \*\*小脳失調を伴うX-連鎖性鉄芽球性貧血  
 \*\*\*Pearson Marrow-Pancreas症候群                      \*\*\*\*チアミン反応性巨赤芽球性貧血  
 \*\*\*\*\*ミトコンドリア筋症を伴う鉄芽球性貧血

5 . 臨床症状、検査所見

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

病型により、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 (各病型の特徴を参照)。

### 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。XLSAの多くの症例において、ALAS2たんぱく質の構造変化により、補酵素であるビタミンB6との親和性が低下することが貧血の原因となっていると考えられており、実際に半数以上でビタミンB6の投与にて貧血の改善を認める。

GLRX 5 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、中等度の貧血、肝脾腫、鉄過剰を認める。

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。

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*について、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。

Pearson marrow pancreas syndrome : 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。

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。Thiamineの投与に反応するが、葉酸やVitB12、pyridoxineには反応しない。Thiamine transporterである*SCL19A2*遺伝子の異常が原因である。

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。*Pseudouridyate synthase 1 gene (PUS1)*の欠損により発症する。

## 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 ~ 100 mg/day)。表2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 ~ 75 mg/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<sup>12)</sup>。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。

表2 XLSAにおける遺伝子変異 (Pyridoxineに反応する変異は網掛けで示す)

Ex.	substitution	No. of pedigree	Ex.	substitution	No. of pedigree	Ex.	substitution	No. of pedigree	
4	L107P	1	6	R227C	1	9	R448Q	3	
5	M154I	1		S251P	1		R452	C	6 (3)
	K156E	1		D263N	1			S	2
	D159	N	1	7	C276W	1		H	8 (2)
		Y	1		G291S	1	R458H	1	
	T161A	1	8	K299Q	1	I476N	1		
	F165L	2		V301A	1	Y506-fs	1		
	R170	S	1	9	D351R	1	T508S	1	
		C	2 (1)		T388S	1	R517	C	1
		L	3 (2)		C395Y	1		G	1
	H	1	11	G398D	1	P520L	2		
A172T	1	R411C		4 (1)	H524D	1			
D190V	1	G416D		1	R559H	1			
Y199H	1	11	M426V	1	R560H	3			
R204	Q		1	R436W	1	V562A	1		
	stop		1			M567I	1		
						S568G	2 (1)		

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 d-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 ,Miyaoaka K ,Kanda C , et al . Late-onset X-linked sideroblastic anemia following hemodialysis . *Blood* . 2003 ; 101 : 4623-4 .
- 4 ) 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 .
- 5 ) 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 .
- 6 ) 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 .
- 7 ) 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 .
- 8 ) 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 .
- 9 ) 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
- 10 ) 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 .
- 11 ) 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 .
- 12 ) Medeiros BC , Kolhouse JF , Cagnoni PJ , Ryder J , Nieto Y , Rabinovitch R et al . , Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital sideroblastic anemia . *Bone Marrow transplantation* . 2003 ; 32 : 1053-6

---

---

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（平成 20～22 年度）  
特発性造血障害疾患の「診療の参照ガイド」  
（平成 22 年度改訂版）

発 行 平成 23 年 3 月 31 日  
発行者 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班（平成 20～22 年度）  
研究代表者 小澤 敬也

事務局 自治医科大学 内科学講座血液学部門  
〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1  
TEL: 0285-58-7353 / FAX: 0285-44-5258

印 刷 株式会社 松井ビ・テ・オ・印刷

---

---