再生不良性貧血の治療方法

NTT東日本関東病院血液内科部長
臼　杵　憲　祐
（聞き手　山内俊一）

再生不良性貧血の治療法の現況についてご教示ください。
＜東京都勤務医＞

山内　臼杵先生、まず、再生不良性貧血における最近の治療法の軸ですか、このあたりから教えていただきたいのですが。

臼杵　再生不良性貧血の治療は、造血の回復を目指す治療と支持療法の大きく２つに分けられます。支持療法には３つあります。この３種類というのは、輸血、サイトカイン療法、鉄キレート療法の３つで、それぞれ対症療法として使われています。それから、造血回復を目指す治療にも３種類あります。

山内　その３種類に関してのあらましを教えていただけますか。

臼杵　造血回復を目指す治療の３種類というものには、免疫抑制療法、同種造血幹細胞移植、蛋白同化ホルモン療法の３つがあります。それぞれの特徴ですけれども、移植には造血能の完全な回復、つまり治癒を見込めるのですけれども、移植関連の合併症による死亡の危険があります。一方、免疫抑制療法では抗胸腺細胞グロブリン、anti-thymocyte globulin、これは略してATGといいますけれども、そのATGとシクロスポリンの併用療法が最も効果があります。この治療は、薬剤性や肝炎後の再生不良性貧血などの二次性再生不良性貧血でも効果があります。

山内　重症例の治療はなかなか難渋すると思われますが、これに対しては特にどういった治療法になるのでしょうか。

臼杵　再生不良性貧血に対する重症例では、移植あるいはATG、シクロスポリンの併用療法を行いますけれども、ATG、シクロスポリンの併用療法ではだいたい60～80％程度の長期生存が期待できます。効いた例、つまり奏効例

表　再生不良性貧血の重症度基準（特発性造血障害に関する調査研究班による再生不良性貧血診療の参照ガイド　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：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。

のうち、約1/3だけで血算が正常化して治癒するのですけれども、1/3の症例では長期間、シクロスポリン投与の依存性というものになってしまいます。それから、残りの1/3は再発あるいは発作性夜間ヘモグロビン尿症や骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病などの二次性クローン性異常に移行してしまいます。

ほかに蛋白同化ホルモン療法がありますけれども、これは移植や免疫抑制療法に比べて忍容性は優っているのですけれども、効果の点で劣ります。

再生不良性貧血の治療では、このように有効性と安全性を考慮して、個々の症例の重症度と年齢に応じて、これらの中から治療法を選択しています。

山内　重症度判定が非常に大事ということですね。

臼杵　はい。

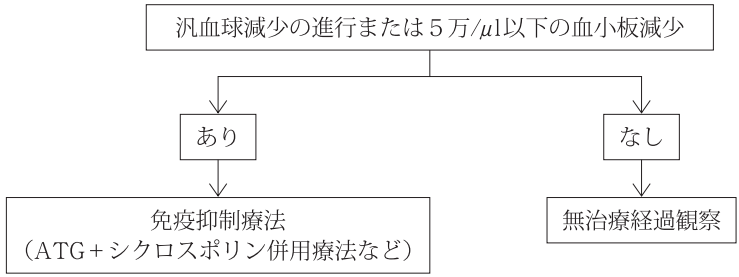
山内　重症度の判定はどういうかたちでなされるのでしょうか。

臼杵　重症度は、好中球数、網赤血球数、血小板数によって規定されています。５つに分かれているのですけれども、大きくは非重症と重症の２つに分けて治療法を選択しています（**表**）。

山内　まず軽症から中等症ですか、この定義から教えていただきたいのですが。

臼杵　軽症から中等症、これをまとめて非重症例といいますけれども、この非重症例は好中球数が500/μl以上、網赤血球数が２万/μl以上、血小板数が２万/μl以上、この３つのうちの２つ以上を満たして、かつ赤血球輸血の非依存性の症例が軽症から中等症になります。

図１　再生不良性貧血の軽症〜中等症（stage１および２）に対する治療指針



山内　具体的な治療法ですが、いかがでしょう。

臼杵　非重症例の治療の原則は、無治療の経過観察です。血球減少が進行性である場合や、５万/μl以下の血小板減少の場合には、免疫抑制療法あるいは蛋白同化ホルモン投与を行います。再生不良性貧血は、罹病期間が長くなるほど免疫抑制療法の奏効率が低下します。

一方、小児例において無治療で経過観察した非重症例の多くは、その後、輸血依存性に移行して、その時点ではすでに免疫抑制療法に抵抗性になっていたということが報告されています。そこで、数カ月間、観察して、改善が見られない場合には免疫抑制療法を行うことを考慮します。非重症例に対する免疫抑制療法においては、シクロスポリン単独療法に比べて、ATG、シクロスポリンの併用療法のほうが奏効率が有意に優れています。

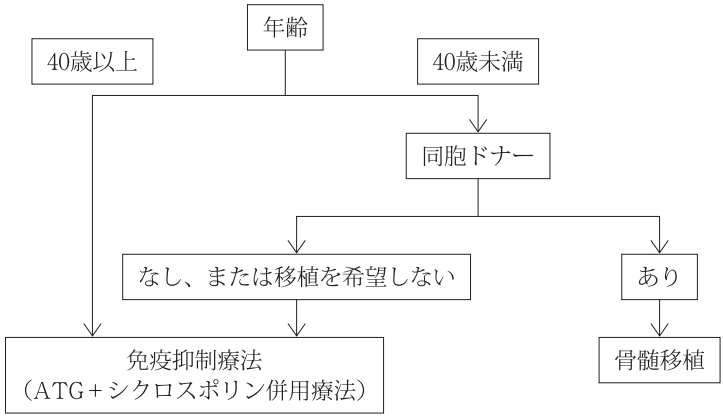
ATGは胎児のヒト胸腺細胞や、胸部手術時に胸管から採取したヒトリンパ球、あるいはヒトTリンパ芽球細胞株などを用いて、ウマあるいはウサギを免疫して得られたポリクローナル抗体です。つまり、ATGは異種蛋白ですので、アナフィラキシーを起こすことがあります。ですから、必ず試験投与を行います（**図１**）。

山内　次に重症例のほうに移らせていただきますが、重症例の定義のほうもご紹介願えますか。

臼杵　重症例は、５つに分かれているもののうち、やや重症から最重症のものを大きく重症といいますけれども、やや重症以上というのは好中球数が1,000/μl未満、網赤血球数が６万/μl未満、血小板数が５万/μl未満、この３つのうちの２つ以上を満たして、かつ１カ月に２回以上の赤血球輸血を必要とする赤血球輸血依存性の症例と規定されています。

山内　具体的な治療法ですが、いかがでしょう。

図２　再生不良性貧血のやや重症～最重症（stage３～５）に対する治療指針



臼杵　このような輸血依存性の重症例の治療の選択では、年齢を考慮して選択します。40歳未満では造血幹細胞移植を考慮して、まずHLAの一致する同胞ドナーがいるかどうかを調べます。40歳未満でHLAの一致する同胞ドナーが得られる場合には、診断後に速やかに移植を行いますと、長期生存率が80～90％期待できます。免疫抑制療法による無再発生存率が50％程度ですから、移植のほうが免疫抑制療法よりも良好です。また、免疫抑制療法の既治療例や罹病期間が長い例での移植の成績は劣ります。そこで、HLA一致同胞ドナーが得られる場合には、移植を第一の治療として考慮します。

造血幹細胞移植における幹細胞ソースに関しては、同種移植の副作用である移植片対宿主病の少ない骨髄移植のほうが、末梢血幹細胞移植よりも生存率が優れていますので、再生不良性貧血では骨髄移植を優先します。

山内　もしドナーが得られない場合ですが、これはいかがでしょうか。

臼杵　HLA一致同胞ドナーが得られない場合、また40歳以上の場合でも同じなのですけれども、ATGとシクロスポリン併用の免疫抑制療法が第一選択になります。ATGとシクロスポリン併用の免疫抑制療法の奏効率は約70％で、５年生存率は80％程度です。晩期の合併症のリスクは、10年後の時点で骨髄異形成症候群あるいは急性骨髄性白血病が１割、発作性夜間ヘモグロビン尿症が１割、あと固形腫瘍が１割程度見られます（**図２**）。

山内　最後に、支持療法についてうかがいたいのですが。

臼杵　支持療法には、感染管理のためのサイトカイン療法、輸血、そして鉄キレート療法というものがあります。感染管理には、好中球数が500/μl以下の場合では重症感染症のリスクを考慮してG-CSFの予防投与を検討しています。好中球減少症を伴う感染症では、十分量の抗菌薬あるいは抗真菌薬の投与とともにG-CSFを投与しています。

山内　輸血はどのようになされているのでしょう。

臼杵　輸血は、移植の生着不全のリスクを高めます。また赤血球輸血で鉄過剰症をきたしますので、なるべく行わずに、必要最小限にとどめるようにしています。具体的には、赤血球輸血はヘモグロビンが７g/dlを保つように、血小板は5,000～１万/μl以上を保つようにしています。

山内　鉄キレート療法はいかがでしょう。

臼杵　鉄キレート療法は、血清フェリチン値を目安にしていまして、血清フェリチンが1,000ng/ml以上になった場合には鉄キレート薬を投与して、輸血関連の鉄過剰症による臓器障害を予防しています。

山内　ありがとうございました。