

再生不良性貧血治療中の免疫抑制剤使用

日本医科大学血液内科大学院教授

猪口孝一

(聞き手 池田志孝)

10年来、再生不良性貧血にて加療中（65歳女性）、プレドニン20mg→2年前より5mgで維持中（WBC 2,400、血小板 $3 \sim 4 \times 10^4$ ）。

口腔、角膜乾燥（+）のため、SSA（+）、SSB（+）、シェーグレン症候群と思われるが免疫抑制剤（メトトレキサートなど）は使用可能でしょうか。また、いかなる治療方法をとりますか。

<福岡県開業医>

池田 再生不良性貧血は、どのような病気で、鑑別はどのような疾患があるのでしょうか。

猪口 再生不良性貧血は、造血幹細胞の異常で、その異常な造血幹細胞をT killer cellが殺してってしまう病態です。造血幹細胞の異常に関しては通常、造血幹細胞の遺伝子に傷がついて、いわゆる遺伝子変異等、いろいろな異常が起こるのですが、それをTキラー細胞が認識をして殺していくということです。相対的に造血幹細胞がどんどん少なくなりますから、汎血球減少、いわゆる白血球、赤血球、そして血小板の3系統が一度に少なくなってしまう病態です。先天性と後天性があ

りますが、この65歳の患者さんは後天性であろうと考えます。

再生不良性貧血の原因としては、一番多いのが特発性の再生不良性貧血ですが、続発性の再生不良性貧血もあります。それは肝炎後の再生不良性貧血で、肝炎と同時に起きることもあるし、数カ月遅れて起こることもあります。また、クロラムフェニコールといった化学薬品で薬剤性の再生不良性貧血を起こすことがあります。そのほかに、膠原病SLEなど、二次性、続発性に再生不良性貧血が起ってくる場合があります。

池田 この方は場合はプレドニゾンの20mgを使っていて、2年前から5

mgで継続中、白血球が $2,400/\mu\text{L}$ 、血小板が3万～4万ということですが、元来、再生不良性貧血にプレドニゾロンは使うのでしょうか。

猪口 通常、プレドニゾロンは使わないです。20年以上前から蛋白同化ホルモンのメテノロンを使い始めて、最近は免疫抑制剤のシクロスポリンをファーストチョイスにしています。

ただし、再生不良性貧血のグレードは軽症から最重症まで、5段階あるのですが、輸血を要しないステージ1、ステージ2はシクロスポリンを単剤で使います。ステージ3、4、5で、年齢的に骨髄移植ができる条件の人は骨髄移植をすぐに行います。骨髄移植ができない高齢者などは多剤療法を行います。それは、胸腺細胞の抗体ATGとシクロスポリン、そしてTPO、トロンボポエチン作動薬ですが、エルトロンボパグの3剤を併用して、きつい治療を行うことになっています。

今回の女性の場合は、10年ぐらい、輸血しないでいますので、もし再生不良性貧血であればステージ1、2で、輸血をしない症例に値するのではないかと思います。そうするとプレドニゾロンよりはシクロスポリンの適応ではないかと思えます。

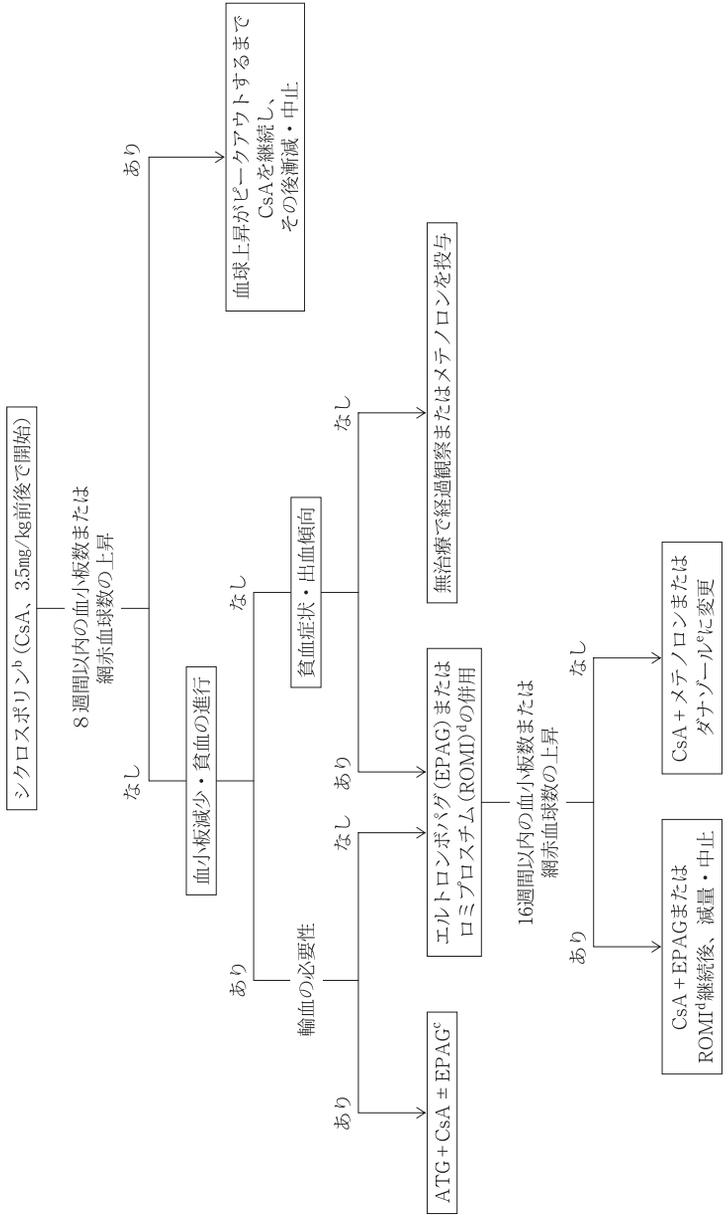
ただ、いただいた情報では白血球数 $2,400/\mu\text{L}$ 、血小板3万～4万ということですので、再生不良性貧血だとおそらくステージ2ぐらいではないかと思

います。赤血球数、もしくはヘモグロビン数、ヘマトクリットなどの情報がありませんので、何とも言えないですが、白血球 $2,400/\mu\text{L}$ 、再生不良性貧血ですとリンパ球優位ですね。好中球はほとんどないのが再生不良性貧血ですので、その辺の判断をしかねます。仮に再生不良性貧血であれば、先ほども言いましたように、おそらくシクロスポリンの適応であろうと思います。再生不良性貧血に似た病態があり、年齢的には骨髄異形成症候群(MDS)、もしくは発作性夜間血色素尿症(PNH)等が鑑別にあがるかと思えます。

ただ、今回の症例に関しましては、シェーグレン症候群と思われるSSA陽性、SSB陽性、そして口腔、角膜乾燥があります。いわゆる膠原病のたぐいの疾患を併発しているので、おそらく続発性かもしれません。膠原病に付随して再生不良性貧血が発症した、もしくは再生不良性貧血がもともとあったのだけれども、続発性にいわゆるシェーグレン症候群が起こって、その辺の免疫系が絡んだ原因で再生不良性貧血が起きているのかもしれません。それははっきりと言及しかねるところです。

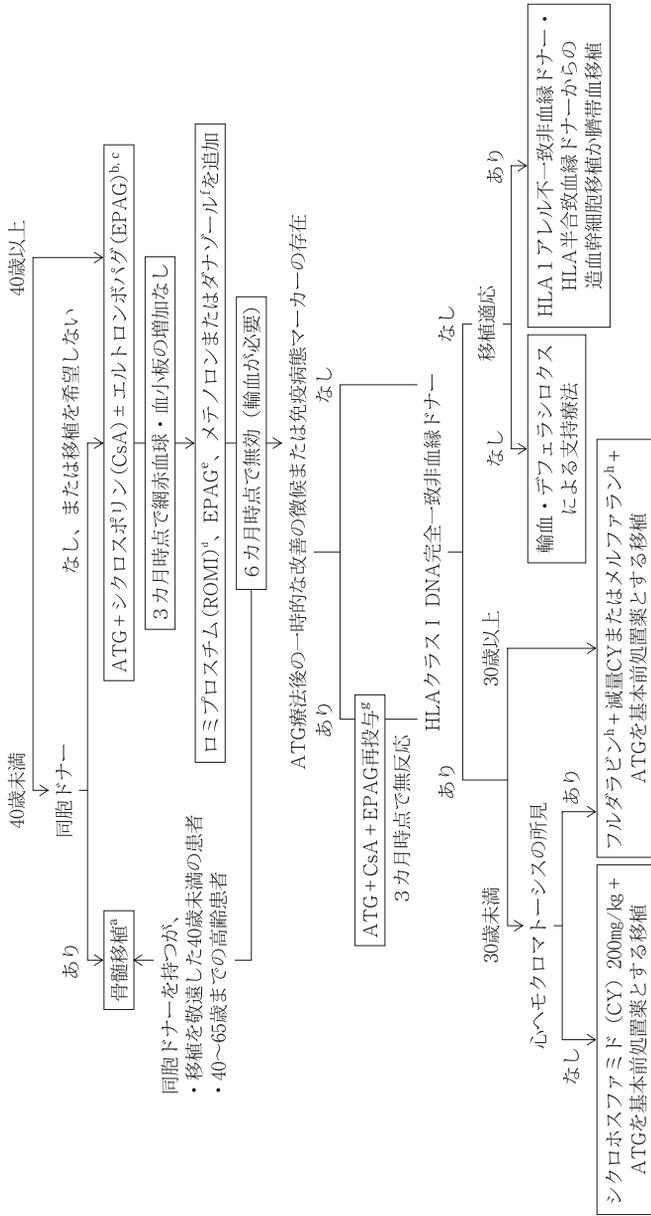
池田 まとめさせていただくと、再生不良性貧血であれば軽症、グレード1、2なので、プレドニゾロンよりはシクロスポリンのほうが良いということですね。もし再生不良性貧血ではなくて、その類似の状態であれば、先ほ

図1 輸血不要の軽症（ステージ1）および中等症（ステージ2a）に対する治療指針^a



a 血小板が10万以上で、貧血・好中球減少のみを認める例に対しては経過を観察するか、蛋白同化ステロイドを試みる。
 b 食前分2で開始し、内服後2時間目のシクロスポリン血中濃度が600ng/mL以上となる最小量を投与する。
 c 難治性であることが予想されるため、原則としてEPAGを併用する。
 d 週1回の皮下注を患者が許容できる場合
 e 保険適用外

図2 ステージ2のうち輸血が必要な例（ステージ2b）とステージ3～5に対する治療指針



a 20歳未満は通常絶対適応となる。20歳以上40歳未満については、個々の状況により判断する。
 b EPAGによって、染色体異常を持つ造血幹細胞の増殖が誘発される可能性が否定できないため、免疫病態マーカーが陽性の若年者に対しては、EPAGの併用は慎重に行う。
 c 感染症を併発している場合はG-CSFを併用する。
 d ATG使用後にEPAGが使用されていた場合、まずROMIを試みる。
 e ATG使用後にEPAGが使用されていなかった場合 保険適応外
 f 保険適応外
 g ATGの再投与は原則禁忌であり、有効性を示す十分なエビデンスもないため、EPAGやROMIに対する反応性をみたらうえて、適用は慎重に決定する。
 h 保険適応外

表1 再生不良性貧血の診断基準（平成28年度改訂）

1. 臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。
2. 以下の3項目のうち、少なくとも二つを満たす。
①ヘモグロビン濃度；10.0g/dL未満 ②好中球；1,500/ μ L未満
③血小板；10万/ μ L未満
3. 汎血球減少の原因となるほかの疾患を認めない。汎血球減少をきたすことの多いほかの疾患には、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症（肝硬変、門脈圧亢進症など）、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症などが含まれる。
4. 以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。
 - 1) 網赤血球や未成熟血小板割合の増加がない。
 - 2) 骨髄穿刺所見（クロット標本を含む）は、重症例では有核細胞の減少がある。非重症例では、穿刺部位によっては有核細胞の減少がないこともあるが、巨核球は減少している。細胞が残存している場合、赤芽球にはしばしば異形成があるが、顆粒球の異形成は顕著ではない。
 - 3) 骨髄生検所見で造血細胞割合の減少がある。
 - 4) 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
 - 5) 胸腰椎体のMRIで造血細胞の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。
 - 6) 発作性夜間血色素尿症形質の血球が検出される。
5. 診断に際しては、1.、2. によって再生不良性貧血を疑い、3. によってほかの疾患を除外し、4. によって診断をさらに確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外による。ただし、非重症例では骨髄細胞にしばしば形態異常がみられるため、芽球・環状鉄芽球の増加や染色体異常がない骨髄異形成症候群との鑑別は困難である。このため治療方針は病態に応じて決定する必要がある。免疫病態による（免疫抑制療法がききやすい）骨髄不全かどうかの判定に有用な可能性がある検査所見として、PNH型血球・HLAクラスIアレル欠失血球の増加、血漿トロンボポエチン高値（320ng/mL）などがある。

どおっしゃっていただいた膠原病の一部、あるいはMDS、PNH、そういったことが考えられるということですね。

猪口 その治療が必要であれば、その治療薬をのんでもらうことになりませう。

池田 もし再生不良性貧血の軽症だとすると、シェーグレン症候群と思われる状態にメトトレキサートなどの免疫抑制剤は使用可能ですかという質問ですが。

猪口 シェーグレン症候群に関して

表2 再生不良性貧血の重症度基準（平成29年度修正）

stage 1	軽症	下記以外で輸血を必要としない。
stage 2	中等症	以下の2項目以上を満たし、 a 赤血球輸血を必要としない。 b 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月2単位未満。 網赤血球 60,000/ μ L未満 好中球 1,000/ μ L未満 血小板 50,000/ μ L未満
stage 3	やや重症	以下の2項目以上を満たし、毎月2単位以上の赤血球輸血を必要とする。 網赤血球 60,000/ μ L未満 好中球 1,000/ μ L未満 血小板 50,000/ μ L未満
stage 4	重症	以下の2項目以上を満たす。 網赤血球 40,000/ μ L未満 好中球 500/ μ L未満 血小板 20,000/ μ L未満
stage 5	最重症	好中球200/ μ 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/ μ L未満 血小板 20,000/ μ L未満

は、治らない病気です。基本は症状を軽くしてあげる治療法が第一に取られます。口腔、角膜乾燥に関しては、点眼液や、唾液を出しやすくするシュガーレスガムやレモンなどを口内に含んでもらう、去痰剤、漢方薬等、補助的な薬を使って症状を軽くしていくことが主体です。メトトレキサートは免疫抑制剤なのですが、量を超えてしまうと抗がん剤でもあるのです。そういう意味で、再生不良性貧血と併発しているのであれば、免疫抑制薬のシクロスポリンのほうがむしろいいだろうと考

えます。関節リウマチですと、メトトレキサートの少量投与が一般的な治療となっていますが、それとシェーグレン症候群の治療は違ったものであると認識しています。

池田 こういった免疫抑制剤で、汎血球減少といいますが、再生不良性貧血の状態になる薬剤もあるのでしょうか。

猪口 それはたくさんあります。

池田 シクロホスファミドなどはけっこう汎血球減少とかありますよね。

猪口 そうですね。

池田 ですから、メトトレキサートもあります。

猪口 抗がん剤というのは一時的に汎血球減少になります。

池田 そういう意味では、全体的に血球が落ちていところで使うのはちょっと厳しいということですね。このような症例で、再生不良性貧血があるのであれば、シクロスポリンのほうが病態にも即していることになりますね。

猪口 そうですね。潰瘍性大腸炎に対するメサラジン、これも再生不良性貧血を起こしますので、その辺も注意しなくてはなりません。

池田 全体の造血能を抑えない薬をまず選ぶということですね。

猪口 そうですね。

池田 そういう意味では、シェーグレン症候群の症状があまり強くなければ、点眼をしたり、疑似唾液でごまかしていくということですね。

猪口 はい。

池田 再生不良性貧血に戻りますが、重症になる症例というのは、骨髄の造血細胞に異常があってということですが、最終的にはどのようになっていくのでしょうか。

猪口 いわゆる骨髄不全症という血をつくらない病気ですから、輸血が足りなくて汎血球減少でお亡くなりになる。もしくは、その前に重症感染症になってお亡くなりになるのが一般的です。この患者さんの場合、10年たって

いますので、再生不良性貧血のステージが今どのぐらいなのか。薬が効いているのか。年齢的には骨髄異形成症候群や、その他の疾患の可能性はないか。再生不良性貧血から骨髄異形成症候群にかわる患者さんもいますので、一度骨髄検査で病名を再確認したほうがよいかと思います。

池田 シェーグレン症候群と思われる症状が出てきたのを転機にして、もう一度戻って骨髄の検査を受け、今の状態、それから再生不良性貧血の診断名でいいのか、あるいはMDSに移行していないか、そこをまず見なければいけないということですね。

猪口 そうですね。これを転機にして、一度再診断されたほうがいいのかと思います。

池田 再生不良性貧血の予後が悪ければ、骨髄が空っぽになってしまいますね。

猪口 そうです。脂肪髄になっていきます。造血細胞、いろいろな種類の発達段階の造血細胞が全部脂肪細胞に置き換わっていくので、それが免疫の力で脂肪になっていき、造血細胞が殺されていくということです。

池田 造血幹細胞が遺伝子変異を起こすということですが、悪性になることはないのでしょうか。

猪口 骨髄移植をしたり、先ほど言いましたように、重症型では、ATGとかシクロスポリン、エルトロンボパグ

で治療すると、かなりの患者さんが普通の血液にいったん戻りますが、数年たつと、全員ではないですが、一定の割合で急性白血病になったり、慢性の骨髄異形成症候群になったりします。もともとは再生不良性貧血は造血幹細胞の遺伝子の変異ですので、白血病に

なることも十分ありえます。

池田 名前が再生不良性貧血、悪性をあまり思わせないものだけでも、原因、背景には悪性になることを頭に入れながら治療していくということですね。どうもありがとうございました。