

1 再生不良性貧血—非重症例の治療を中心に

A 序論

再生不良性貧血 (aplastic anemia: AA) の予後は免疫抑制療法の導入によって大幅に改善されたが、免疫抑制療法の有効率は高々 70% である。一部の先天性 AA を除いて、ほぼ全例で免疫学的機序が関与していると考えられる AA において、70% 程度にしか免疫抑制療法が奏効しないことについてはいくつかの原因が考えられる。なかでも最も重要な要因は、診断から治療までの経過期間が長いことである。特に、血球減少が年余にわたってゆっくり進行する慢性型 AA では、輸血依存性になってから免疫抑制療法を行っても反応が得られることはまれである。このため、平成 23 年に発表された特発性造血障害に関する研究班による「再生不良性貧血診療の参照ガイド」では、AA がステージ 1~2 の軽症であっても、免疫病態を示唆する所見がそろっていれば、早めにシクロスポリン (cyclosporine: CsA) を試すことが推奨されている¹⁾。本稿では紙面が限られているため、この軽症および中等症 AA の治療指針を裏付ける研究成果を紹介する。重症 AA の治療に関するエビデンスについては上記の参照ガイド¹⁾を参照されたい。

B 指針

輸血を必要としないステージ 1 または 2 の AA であっても、以下の所見が揃っている場合には CsA を 3~4 カ月間投与し、血小板数や網赤血球の増加が得られないかどうかをみるのが望ましい¹⁾。

発作性夜間血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) タイプ血球が陽性であるか、または下記の①から④がそろっている場合

- ①血小板減少が先行する。
- ②巨核球の増加はみられない。
- ③MCV が大きい (>100 fl)。
- ④貧血の程度が強いわりに自覚症状が乏しい (健康診断などで偶然指摘される貧血である)。

C エビデンス

1) Locasciulli A, et al (Haematologica. 2007; 92: 11-8)²⁾

目的▶ 重症 AA (severe aplastic anemia: SAA) における治療成績がどの程度改善したかを明らかにするため、1991 年から 1996 年まで (A 群) と、1997 年から 2002 年まで (B 群) の 2 つの異なる時期における AA の治療成績を比較した。

方法▶ 連続的に登録された 2479 例の AA 患者のうち、最初の治療として骨髄移植 (bone mar-

表 1 免疫抑制療法後の生存率に影響を与える因子の解析 (文献 2 より引用)

	p	RR
年齢 (16 歳未満か以上)	0.0009	1.76
CsA の併用 (あり/なし)	0.02	0.69
診断から治療までの期間 (<23 日>)	0.04	1.32
重症度 (最重症/非最重症)	0.4	0.9
治療を受けた年 (1996 以前か以降)	0.07	1.32

row transplantation: BMT) を受けた 1567 例と免疫抑制療法を受けた 912 例について治療成績を比較した。

結果▶ HLA 適合同胞ドナーからの移植後予想 10 年生存率は A 群 74%, B 群 77%, 代替ドナーからの移植後では A 群 38%, B 群 65% と、両グループにおいて治療成績の有意な改善がみられた。免疫抑制療法では重症の小児 AA においてのみ B 群で有意な改善がみられた。特に小児の最重症例における免疫抑制療法後の生存率は A 群 62%, B 群 83% と顕著な差がみられた。BMT, 免疫抑制療法の両者において、若年であることと、発症から治療までの期間が短いことが予後良好因子であった。診断から免疫抑制療法開始までの期間が 23 日以上群では、23 日未満の例と比べて治療の奏効率が有意に低かった(表 1)。

結論▶ ヨーロッパにおける SAA の治療成績は過去 10 年の間に大幅に向上したが、これは主として BMT と、最重症小児例に対する免疫抑制療法の成績向上によるものであった。

2] Howard SC, et al (Pediatr Blood Cancer. 2004; 43: 545-51)³⁾

目的▶ 中等症 AA (moderate aplastic anemia: MAA) が経過観察中に SAA に移行する頻度を明らかにし、SAA への移行に関連するリスク因子を同定する。

結果▶ 1978 年から 2002 年までの 25 年間に AA と診断された 136 例のうち、24 例 (18%)

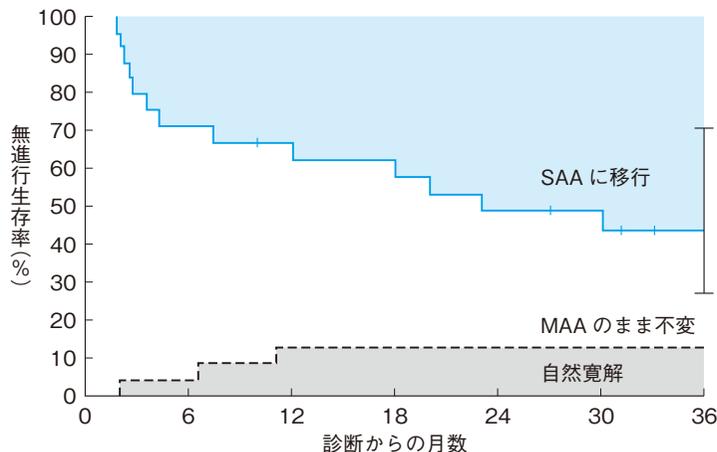


図 1 無進行生存率 (文献 3 より引用)

がMAAであった。中央値で66カ月の観察期間中、16例(67%)がSAAに移行した。5例(21%)、3例(12%)は、中央値で32カ月、7カ月の観察期間中それぞれMAAのまま経過、自然寛解した。図1に無進行性生存率を示す。診断時の人種、性、年齢、各系統の血球などのパラメーターのうち、SAAへの移行に関連する有意なリスク因子となるものはなかったが、唯一、血小板数最低値の平均(2.8万対5.2万)が有意に近い($p=0.07$)リスク因子であった。SAAに移行した16例中、2例が免疫抑制療法、非血縁者間BMT後に呼吸不全のため死亡した。SAAに移行後10例が免疫抑制療法を受けているが、その反応性については記載されていない。

結論▶ 小児MAAを無治療で経過観察した場合、3分の2がSAAに移行する。SAA移行のリスク因子は不明であるが、MAAが自然寛解することはまれであるため、何らかの治療介入を考慮すべきである。

3] Nishio N, et al (Int J Hematol. 2009; 89; 409-13)⁴⁾

目的▶ 発症時に輸血が不要であった軽症・中等症の小児AA患者の予後を明らかにする。

方法▶ 1986年から2006年にかけて名古屋大学病院小児科を受診した後天性AAのうち、輸血非依存性で18歳未満の未治療非重症AA 22例を対象としてその後の経過を後方視的に検討した。

結果▶ 22例の該当症例のうち、中央値86カ月の観察期間中に自然に寛解した例は皆無であり、10例(45%)が観察期間の中央値35.5カ月の間、輸血非依存性を維持していた。残りの12例(55%)が、診断から9~175カ月目(中央値55.5カ月)で輸血依存性となり、そのうち2例はSAAに移行した。無進行性生存率は5年で $62\pm 12\%$ 、10年で $22\pm 13\%$ であった(図2)。4例がATGとCsAの併用療法、1例がCsA単独療法、3例がダナゾール療法を受けたが、ダナゾール療法を受けた2例以外はいずれも無効であったため、その後5例がHLA一致非血縁ドナー、1例がHLA一致同胞ドナーからのBMTを受けた。これらの移植例は、最初からHLA一致同胞ドナーから移植を受けた4例とともに全例生存している。

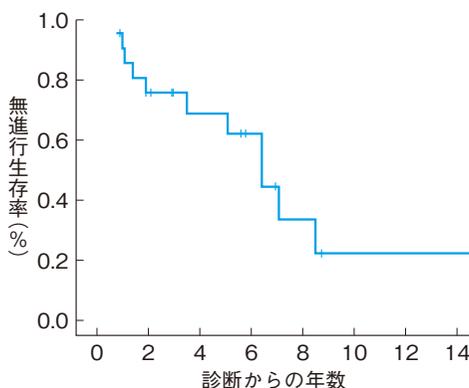


図2 輸血非依存性小児再生不良性貧血患者の無進行生存率 (文献4より引用)

結論 ▶ 小児の輸血非依存性AAは無治療経過観察中に輸血依存性となる確率が高く、輸血が必要となった時点では薬物療法の奏効率が低い。このため、輸血非依存性AAに対しては、早期から免疫抑制療法を行う群と、経過観察後に輸血依存性となった時点で免疫抑制療法を行う群との間で生存率の優劣を比較するための臨床試験を行う必要がある。

4] Yamazaki H, et al (Int J Hematol. 2007; 85: 186-90)⁵⁾

目的 ▶ AA に対する CsA 単独療法の有効率と、反応性の予測因子を明らかにするため、CsA 単独療法を受けた 38 症例の治療成績を検討した。

方法 ▶ 1986 年から 2005 年までの 10 年間に CsA 単独療法を受けた SAA 9 例、MAA 29 例を対象とした。14 例が輸血依存性であった。CsA は 3~5 mg/kg が 3 カ月以上投与された。

結果 ▶ 部分寛解以上の反応がみられたのは 6 カ月時点で 34%、12 カ月時点で 53%であり、SAA、MAA 別の奏効率はそれぞれ 44%、55%であった。治療前と比べて 2 万/ μ L 以上網赤血球が増加した例は 42%であり、この増加は CsA 開始後 2 カ月以内にみられた。20 例の奏効例のうち、6 例 (30%) では、寛解維持のため少量の CsA 投与が必要であった。2 万/ μ L 以上の網赤血球増加が 2 カ月以内にみられた例における CsA の累積奏効率 (81%) は、この増加がみられなかった群の奏効率 (32%) よりも有意に高値であった (図 3)。CsA に対する反応性と関連する因子を解析したところ、治療開始後 2 カ月以内の網赤血球数の増加のみが有意な反応性予測因子であった。

結論 ▶ CsA 単独療法は、最重症例を除く AA の約 50%に有効である。CsA が有効か否かは、治療開始後 2 カ月以内の網赤血球増加が 2 万/ μ L 以上であるかどうかによって予測できる。CsA 単独療法は安全性が高く、治療に伴う輸血も不要であることから、輸血を必要としない軽症や中等症の AA に対して勧められる治療法である。

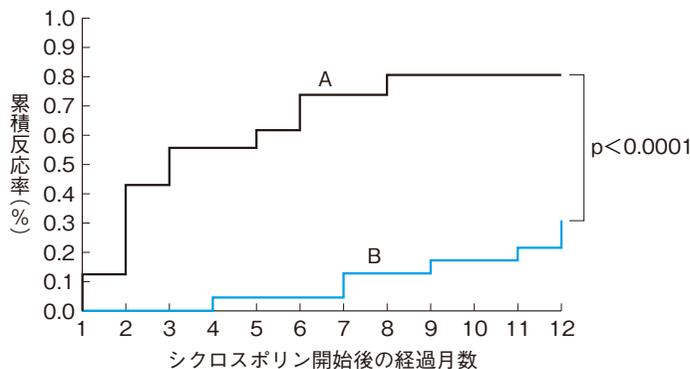


図 3 シクロスポリン療法後の累積反応率 (文献 5 より引用)

シクロスポリン開始後 2 カ月以内に、網赤血球が治療前値より 2 万以上増加した群 (A) と増加しなかった群 (B) の累積反応率

D 臨床研究の問題点と限界

これらの報告は、免疫抑制療法はAA発病後できるだけ早期に行う必要があり、中等症よりも軽い重症度であっても早期の治療介入が望ましいことを示している。CsAの少量投与は、MAAには保険適用外ではあるものの安全性が高く、有効かどうかを数カ月以内に判定できることから、早期介入治療として試みるべき治療法と考えられる。ただし、これらはいずれも後方視的な解析であり、CsAによる早期介入が実際にMAA患者の予後を改善するかどうかは不明である。今後はこの重症度の患者を対象としたCsA療法の有用性を前向きな臨床試験で確認する必要がある。

E 患者に適用する際の注意点

CsAによる早期介入を行う場合、3カ月投与して網赤血球や血小板の増加がみられない場合は漫然と投与するのは避け、他の治療に切り替えるか、いったん中止して血球減少の進行の有無をみたほうがよい。

F コメント

MAAでは骨髄の分布が不均一であることが多く、骨髄穿刺部位によっては過形成や正形成と誤認されることがしばしばある。そのような場合には赤芽球や好中球に異形成を伴っていることが多いため、MAAの多くは骨髄異形成症候群のrefractory cytopenia with unilineage dysplasiaやrefractory cytopenia with multilineage dysplasiaと診断されているのが実状である。Bの指針で述べた臨床的特徴を有している場合は、MAAと診断し、免疫抑制剤による早期の治療介入を行うことが望ましい。

文献

- 1) 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. 再生不良性貧血診療の参照ガイド 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参照ガイド(平成22年度改訂版). 2011. p.3-32.
- 2) Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2007; 92: 11-8.
- 3) Howard SC, Naidu PE, Hu XJ, et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43: 545-51.
- 4) 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.
- 5) 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.

〈中尾眞二〉