

## 60 再生不良性貧血

### ○ 概要

#### 1. 概要

再生不良性貧血は、末梢血で汎血球減少症があり、骨髓が低形成を示す疾患である。血球減少は必ずしもすべての血球というわけではなく、軽症例では貧血と血小板減少だけで白血球数は正常ということもある。診断のためには、他の疾患による汎血球減少症を除外する必要がある。特に診断がまぎらわしい疾患は骨髓異形成症候群の不応性貧血(FAB分類)である。

#### 2. 原因

造血幹細胞が減少する機序として免疫学的機序による造血幹細胞の傷害と造血幹細胞自身の質的異常の二つが重要と考えられている。昨今、様々な免疫学的機序を示唆する証拠が得られつつあるが、骨髓不全の原因となる自己抗原はまだ同定されていない。

#### 3. 症状

##### (1)貧血症状

顔色不良、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛。

##### (2)出血傾向

血小板減少による出血症状。皮膚や粘膜の点状出血、鼻出血、歯肉出血、紫斑など。重症になると血尿、性器出血、脳出血、消化管出血もある。

##### (3)感染症状

顆粒球減少に伴う感染による発熱など。

#### 4. 治療法

##### 支持療法

患者の自覚症状に応じて、ヘモグロビンを 7g/dl 程度以上に維持するように白血球除去赤血球を輸血する。好中球数が  $500/\mu\text{l}$  未満で感染症を併発している場合には G-CSF を投与する。

##### 造血回復を目指した治療

①免疫抑制療法、②蛋白同化ステロイド療法、③造血幹細胞移植がある。

##### Stage1、Stage2 に対する治療

これら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(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン)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。

##### Stage 3 以上の重症例に対する治療

ウサギ ATG とシクロスボリンの併用療法か、40 歳未満で HLA 一致同胞を有する例に対しては骨髓移植を行う。シクロスボリンとの併用により、約 7 割が輸血不要となるまで改善する。成人再生不良性貧血に対する非血縁者間骨髓移植後の長期生存率は 70% 以下であるため、適用は免疫抑制療法の無効例に限られる。

## 5. 予後

かつては重症例の約 50%が半年以内に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割の患者が長期生存するようになっている。ただし、来院時から好中球数がゼロに近く、G-CSF 投与後も好中球が増加しない例の予後は依然として不良である。また、免疫抑制療法後の改善例においても、再生不良性貧血が再発したり、MDS や PNH に移行したりする例があるため、これらの「failure」なく長期生存が得られる例の割合は 50%弱である。一部の重症例や発症後長期間を経過した例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・血小板輸血が必要となる。赤血球輸血が度重なると糖尿病・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。また、免疫抑制療法により改善した長期生存例の約 3%が MDS、その一部が急性骨髄性白血病に移行し、約 5%が PNH に移行する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

10,287 人

2. 発病の機構

不明(造血幹細胞の異常などによる)

3. 効果的な治療方法

未確立(支持療法、免疫抑制療法、蛋白同化ステロイド療法、造血幹細胞移植など)

4. 長期の療養

必要(重症例や発症後長期間を経過した例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・血小板輸血が必要)

5. 診断基準

あり(研究班による)

6. 重症度分類

再生不良性貧血の重症度基準(平成 16 年度修正)を用いて、Stage2上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 教授 黒川峰夫

＜診断基準＞

特発性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;10.0g/dl 未満 ②好中球;1,500/ $\mu$ l 未満 ③血小板;10 万/ $\mu$ l 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、白血病、骨髓異形成症候群、骨髓線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髓転移、悪性リンパ腫、多発性骨髓腫、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) 骨髓穿刺所見(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) 骨髓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、診断する。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、一部に骨髓異形成症候群の不応性貧血と鑑別が困難な場合がある。

＜重症度分類＞

Stage2以上を対象とする。

再生不良性貧血の重症度基準(平成16年度修正)

再生不良性貧血の重症度分類

Stage 1 軽症 下記以外の場合

Stage 2 中等症 下記の2項目以上を満たす

好中球:1,000/ $\mu$ l未満、血小板:50,000/ $\mu$ l未満、網赤血球:60,000/ $\mu$ l未満

Stage 3 やや重症 下記の2項目以上を満たし、定期的な輸血を必要とする

好中球:1,000/ $\mu$ l未満、血小板:50,000/ $\mu$ l未満、網赤血球:60,000/ $\mu$ l未満

Stage 4 重症 下記の2項目以上を満たす

好中球:500/ $\mu$ l未満、血小板:20,000/ $\mu$ l未満、網赤血球:20,000/ $\mu$ l未満

Stage 5 最重症 好中球の200/ $\mu$ l未満に加えて、下記の1項目以上を満たす

血小板:20,000/ $\mu$ l未満、網赤血球:20,000/ $\mu$ l未満

注)定期的な輸血とは、毎月2単位以上の赤血球輸血が必要な時をいう。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。