

### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

薬剤性再生不良性貧血においても、他の原因による再生不良性貧血と同様の診断基準や重症判定基準が用いられる。表1には、厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班によって提案されている診断基準、表2には重症度分類を示す。

表1 再生不良性貧血の診断基準

- 
1. 臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。
  2. 末梢血において汎血球減少を認める。  
成人で汎血球減少とは、ヘモグロビン；男 12.0g/dl未満、女 11.0g/dl未満、白血球；4,000/ $\mu$ l未満、血小板；10万/ $\mu$ l未満を指す。
  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、門脈亢進症など）、全身性リテマトーデス、血球貪食症候群、感染症などが含まれる。
  4. 以下のような検査所見が加われば診断の確実性が増す。
    - 1) 末梢血所見で、好中球減少（1,500/ $\mu$ l未満）があり、網赤血球の増加がない。
    - 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. 診断に関しては、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. によって診断はさらに確実となる。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。
- 

厚生労働省特発性造血障害調査研究班

**表 2 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 200/ $\mu$ l未満に加えて、下記の1項目以上をみたま 血小板 20,000/ $\mu$ l未満 網赤血球 20,000/ $\mu$ l未満

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ときをいう。

#### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

表 3 には、再生不良性貧血と判別すべき疾患名を示す。これらの疾患のうち特に判別が困難であるのは、骨髄が低形成の不応性貧血（RA）と骨髄不全型の発作性夜間血色素尿症（PNH）である。血球の形態異常の有無や骨髄染色体所見から、再生不良性貧血と RA を鑑別するが、RA においても免疫抑制療法に反応する場合があります、両疾患を厳密に区別するのは不可能である。また、再生不良性貧血においても、GPI アンカー型タンパクを欠損する PNH タイプ血球の増加がみられることがあり、典型的な再生不良性貧血から PNH への移行例も知られており、両疾患は共通の病態をもつ類縁疾患と考えられている。

骨髄異形成症候群（MDS）との判別には、骨髄染色体検査が、発作性夜

間血色素尿症との判別には、ハムテスト、シュガーウォーターテストやフローサイトメトリーによる CD55 陰性、CD59 陰性血球の検出が有用である。

表 3 再生不良性貧血の鑑別診断

- 骨髄が低形成を示すもの
  - 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
  
- 骨髄が正へ過形成を示すもの
  - 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
    - 有毛細胞白血病の一部
    - 急性前骨髄球性白血病の一部
    - 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

## 5. 治療方法

薬剤性再生不良性貧血による治療で最も重要なことは、疑わしい医薬品の服用を直ちに中止することであり、それと同時に強力な支持療法を血球減少の程度に応じ開始する。

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である。血小板数が 5,000 以下/ $\mu$ L、または鼻出血など

の粘膜出血がある場合は、血小板輸血の適応がある。重症感染症の合併がみられた場合には、適切な抗生物質、抗真菌薬を投与するとともに、好中球数が 500 / $\mu$ L 以下であれば、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の投与も考慮する。

医薬品の投与中止後 4 週間たっても造血の回復傾向がみられない場合には、他の原因による再生不良性貧血と同様に、1) 造血幹細胞移植、2) 免疫抑制療法、3) 蛋白同化ホルモンによる治療も考慮する。治療の詳細については、文献などのガイドラインを参照する。

## 6. 典型的症例の概要

【症例】30 歳代、男性

10 年前に急性糸球体腎炎に罹患、昨年 1 月から慢性腎不全に移行、7 月からはフロセミド（160 mg/日）、8 月からはアロプリノール（200 mg/日）を投与されていた。

入院前日までは元気であったが、入院当日鼻出血と歯肉出血に気付き、近医を受診、血液疾患を疑われ紹介入院となった。入院時の身体所見では、肝脾腫やリンパ節の腫大はみられなかった。検査ではヘモグロビン 9.2 g/dL、白血球数 2,300/ $\mu$ L、（好中球 32%、リンパ球 64%）、血小板 30,000/ $\mu$ L と汎血球減少を示した。1 週間後の検査では、ヘモグロビン 5.8 g/dL、白血球 1,400/ $\mu$ L、血小板 15,000/ $\mu$ L と汎血球減少はさらに進行した。同時期におこなった腸骨骨髓の塗抹標本は著明な低形成であり、骨髓球系や赤芽球系細胞比率の減少、相対的にリンパ球比率の増加がみられた。巨核球は確認されなかった。骨髓生検像は著明な脂肪髄であった（図 1）。

再生不良性貧血と診断し、直ちにアロプリノールの投与を中止した。入院 1 ヶ月後から網状赤血球数の増加がみられるようになり、同時におこ

なった骨髄生検でもいまだ低形成ではあるも、骨髄球系細胞や赤芽球系細胞は前回と比較して増加していた。

この間、ヘモグロビン値を 7 g/dL 以上に保つように定期的な輸血をおこなった。入院 3 カ月後には、白血球数 6,100/ $\mu$ L (好中球 50%、リンパ球 39%)、血小板 63,000/ $\mu$ L に達し、骨髄検査でも造血細胞の回復が確認され退院となった。血球数の推移を図 2 に示す。

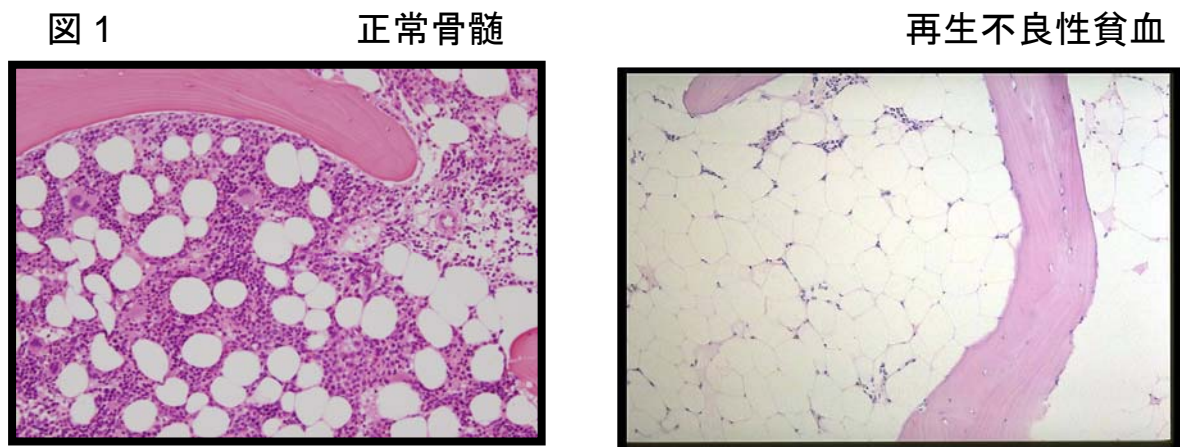


図 2 血球数の推移

